

SYNTHESEN VON OXAZOLONEN- (2)
UND IMIDAZOLONEN- (2)
AUS α -AMINOKETONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Konieczny
aus Beuthen

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533913_0010

SYNTHESEN VON OXAZOLONEN- (2)
UND IMIDAZOLONEN- (2)
AUS α -AMINOKETONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Konieczny
aus Beuthen



1. Gutachter : Professor Dr. B. Krieg
2. Gutachter : Professor Dr. G. Manecke

Tag der mündlichen Prüfung : 18. AUG. 1975

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. Krieg angefertigt.

Seine ständige Gesprächsbereitschaft führte zu einer engen Zusammenarbeit, die durch viele wertvolle Hinweise und Diskussionen geprägt wurde. Für die Anregung zu dieser Arbeit und die jederzeit gewährte Förderung ihrer Durchführung danke ich Herrn Prof. Dr. B. Krieg.

Inhaltsübersicht

1.	Einleitung	1
2.	Chemie der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)	2
2.1.	Nomenklatur	2
2.2.	Synthesen der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)	3
2.2.1.	Synthesen der Oxazolone-(2)	3
2.2.1.1.	Synthesen im Zeitraum von 1905-1960	3
2.2.1.2.	Synthesen ab 1960	4
2.2.2.	Synthesen der Imidazolone-(2)	7
2.2.2.1.	Synthesen im Zeitraum von 1890-1960	13
2.3.	Eigenschaften und Reaktionen der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)	16
2.3.1.	Allgemeine Eigenschaften	16
2.3.2.	Reaktionen	18
3.	Aufgabenstellung	23
4.	Ausgangsverbindungen	25
5.	Untersuchung des Reaktionsweges A	26
5.1.	Synthese von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden	26
5.2.	Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide	30
5.3.	Reaktionsverlauf nach A	33
5.3.1.	Differentialthermoanalyse	36
5.3.2.	IR-spektroskopische Untersuchung des Gleichgewichts Imidazolid $\rightleftharpoons$ Isocyanat und Imidazol	37
5.3.3.	Mechanismus der Cyclisierung von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden	41
6.	Untersuchung des Reaktionsweges B	43
6.1.	Synthesen von β -Oxoalkyl-carbamidsäure-ester	43

6.1.1.	Alkoholyse von Imidazol-N-carbonsäure- β-oxoalkylamiden	44
6.1.2.	Amidierung von Chlorameisensäureestern mit α-Aminoketonen	45
6.2.	Cyclisierung der β-Oxoalkyl-carbamid- säureester	45
6.2.1.	Cyclisierung der β-Oxoalkyl-carbamid- säureester nach bekannten Verfahren	48
6.2.2.	Umsetzung von β-Oxoalkyl-carbamidsäure- äthylestern mit NN'-Carbonyl-di-imidazol	49
6.3	Reaktionsverlauf nach B	49
7.	Untersuchung des Reaktionsweges C	50
7.1.	Synthesen von β-Oxoalkyl-harnstoff- derivaten	50
7.1.2.	Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäure- β-oxoalkylamiden	52
7.1.3.	Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäure- amiden primärer Amine mit α-Aminoketonen	54
7.1.4.	Umsetzung von Isocyanaten mit α-Aminoketonen	56
7.2.	Cyclisierung der β-Oxoalkyl-harnstoff- derivate	61
7.3.	Reaktionsverlauf nach C	64
8.	Spektren	66
8.1.	IR-Spektren	66
8.1.1.	IR-Spektren der β-Oxoalkyl-derivate	66
8.1.2.	IR-Spektren der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2)	74
8.2.	NMR-Spektren	77
8.2.1.	NMR-Spektren der β-Oxoalkyl-derivate	77
8.2.2.	NMR-Spektren der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2)	89
8.3.	Massenspektren	91
8.3.1.	Massenspektren der Imidazol-N-carbon- säure-β-oxoalkylamide, β-Oxoalkyl-carb- amidsäureester und Oxazolone-(2)	91

8.3.2.	Massenspektren der β -Oxoalkyl-harnstoff- derivate und Imidazolone-(2)	102
9.	Biologische Aktivität der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)	109
10.	Zusammenfassung	110
11.	Experimenteller Teil	116
11.1.	α -Aminoketone und ihre Hydrosalze	117
11.2.	Umsetzung von α -Aminoketonen mit NN'-Carbonyl-di-imidazol	118
11.2.1.	Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide	119
11.3.	β -Oxoalkyl-carbamidsäureester	123
11.4.	β -Oxoalkyl-harnstoffderivate und 5-Hydroxy-imidazolidone-(2)	131
11.4.1.	Verfahren zur Darstellung der β -Oxo- alkyl-harnstoffderivate bzw. der 5-Hydroxy-imidazolidone-(2)	131
11.5.	Oxazolone-(2)	143
11.5.1.	Verfahren zur Darstellung der Oxazolone-(2)	143
11.6.	Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäure- diphenylamid mit Benzylamin	153
11.7.	Weitere Synthesen	154
11.8.	Imidazolone-(2)	156
12.	Literaturverzeichnis	168

1. Einleitung

Strukturell gesicherte Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2) sind schon seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt.

Bereits 1887 wurde die Synthese ihrer benzokondensierten Vertreter beschrieben¹⁾, ab 1891²⁾ bzw. 1905³⁾ ist über alkyl(aryl)-substituierte Azolone-(2) berichtet worden.

Im Gegensatz zu den ausführlich untersuchten Imidazolonen-(2) sind bis 1956 nur wenige Angaben über Oxazolone-(2) in der Literatur zu finden.

Die Entwicklung einer leicht durchführbaren Synthese von Oxazolonen-(2)⁴⁾ war der Anlaß zu einer erneuten Untersuchung dieser Verbindungsklasse, die neuerdings auch auf ihre pharmakologischen Eigenschaften geprüft wird.

Arylsubstituierte Imidazolone-(2) werden als optische Aufheller in photographischem Material verwendet⁵⁻¹⁰⁾. Alkyl-aryl-substituierte Vertreter dieser Verbindungsklasse sind biologisch aktiv. So werden 1.3.4-trisubstituierte Derivate zur Behandlung von thrombovascularen Krankheiten, wie Arteriosklerose eingesetzt¹¹⁾, während andere Vertreter als schmerzstillende, fiebersenkende oder entzündungshemmende Mittel empfohlen werden¹²⁻¹⁵⁾. Auch finden einige Imidazolone-(2) als Pflanzenwachstumsregulatoren¹⁶⁾ oder als Insektizide¹⁷⁻¹⁹⁾ Verwendung.

Oxazolone-(2) wirken auf das Zentral-Nerven-System. So wirken einige von ihnen, in Analogie zu Mephensesin-Carbat²⁰⁾, sedativ²¹⁾, während andere eine stimulierende, weckaminartige Wirkung hervorrufen^{20,22)}. In jüngster Zeit wurde über ihr natürliches Vorkommen in einigen Pilzarten der Gattung Amanita^{23,24)} sowie über Oxazolone-(2)-Derivate des Hydrocortisons²⁵⁾ berichtet.

In präparativer Hinsicht sei die Verwendung des 4.5-Diphenyl-oxazolons-(2) als phthalimidähnliche Schutzgruppe in der Peptidchemie erwähnt²⁶⁾.

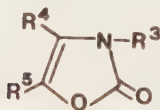
Das folgende Kapitel gibt zunächst einen Überblick über die Synthesen und Reaktionen nichtbenzokondensierter

Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2).

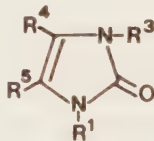
2. Chemie der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

2.1. Nomenklatur

Die Bezeichnungen der betreffenden Heterocyclen haben sich im Laufe der Zeit mehrmals geändert. So finden sich für den Heterocyclen vom Typ 1 in der deutschsprachigen Literatur Namen wie Oxazolone-(2), Δ^4 -Oxazolone-(2) oder Δ^4 -Oxazolinone-(2); in der englischsprachigen werden sie als 2(3H)-Oxazolone zumeist jedoch als 4-Oxazolin-2-one bezeichnet.



1



2

Für den Heterocyclen vom Typ 2 werden in der deutschsprachigen Literatur Namen wie Glyoxazolone (veraltet), 2-Oxo-imidazoline, Imidazolone-(2), Δ^4 -Imidazolinone-(2) und Imidazolinone-(2) verwendet; in der englischsprachigen werden sie analog zum Typ 1 2(3H)-Imidazolone zumeist jedoch 4-Imidazolin-2-one genannt.

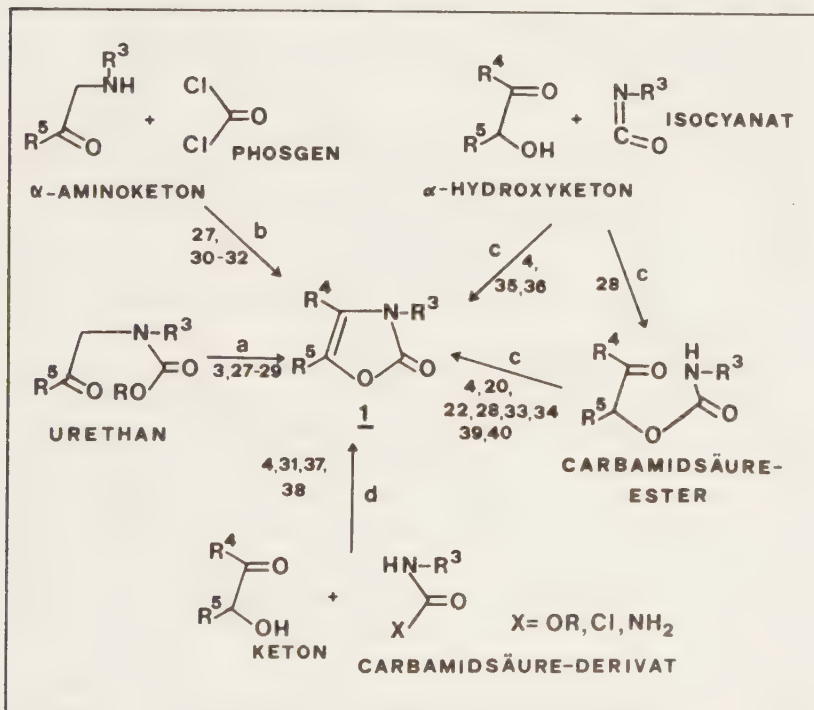
In der vorliegenden Arbeit werden die Verbindungen des Typs 1 als Oxazolone-(2) und die des Typs 2 als Imidazolone-(2) bezeichnet.

2.2. Synthesen der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

2.2.1. Synthesen der Oxazolone-(2)

2.2.1.1. Synthesen im Zeitraum von 1905-1960

In dem o.a. Zeitraum wurden Oxazolone-(2)-Synthesen lediglich aus α -Amino- und α -Hydroxyketonen(aldehyden) entwickelt (s. Schema 1).



Schema 1 Synthesewege für Oxazolone-(2)

1905 wurde erstmals bei der Thermolyse von N-Äthoxycarbonyl-anilinoacetophenon bzw. beim Behandeln mit KOH (Methode a) die Bildung von 3.5-Diphenyl-oxazolone-(2) beobachtet³⁾. Weitere β -Oxoalkyl-carbaminsäureester, hergestellt aus arom. N-monosubst. α -Aminoketonen und Chlorameisensäureäthylester, cyclisieren unter den er-

wählten Bedingungen zu 3.4.5-trisubstituierten Oxazolonen-(2)²⁷⁻²⁹⁾.

Eine andere Umsetzungsmöglichkeit zu Oxazolonen-(2) ergibt sich in der Reaktion von α -Aminoketonen mit Phosgen in Gegenwart von Pyridin (Methode b)^{27,30-32)}.

1928 wurde die Synthese einiger Derivate von 1 aus Acyloinen und Phenylisocyanat über die entsprechenden Carbanilester (Methode c) beschrieben²⁸⁾. Ihre Cyclisierung wird entweder in Alkohol/Schwefelsäure²⁸⁾ oder leichter in Eisessig^{4,20,22,33,34)} vorgenommen. In einigen Fällen erfolgte die Durchführung von c in einem Reaktionsschritt^{4,35,36)}.

Durch Umsetzung von Acyloinen mit Carbamidsäurederivaten wie Urethan^{4,31)}, Carbamidsäurechloriden⁴⁾ und sogar in einem Fall Harnstoff³⁷⁾ entstehen N-unsubstituierte, mit N-Aryl-urethanen⁴⁾ N-arylsubstituierte Oxazolone-(2) (Methode d). Die Ausbeute an 1 bei der Reaktion zwischen Urethan und Acyloin wird durch Zusatz von Polyphosphorsäure erhöht³⁸⁾.

Cyclisierbare Carbamidsäureester sind auch aus Acyloinen und Phosgen über ihre Säurechloride erhältlich^{20,22,33,39,40)}.

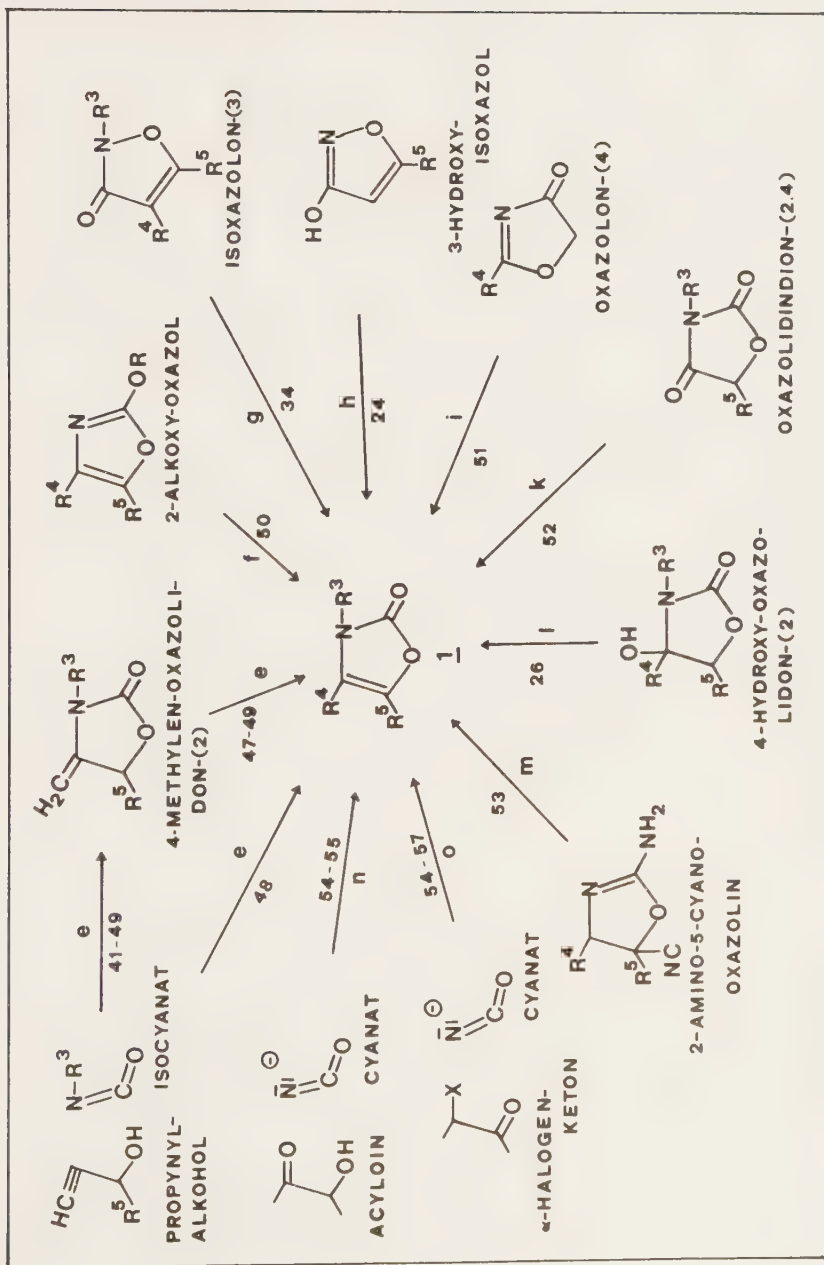
Die mit primären Aminen oder Ammoniak gewonnenen Urethan-derivate cyclisieren in siedendem Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin oder Benzylamin zu 4-Hydroxy-oxazolidinonen-(2)^{22,33)}. Ihre Dehydratisierung zu 1 erfolgt mit Eisessig.

Zu erwähnen ist auch die Umsetzung von Benzoylazid mit Benzoin zu 3.4.5-Triphenyl-oxazolone-(2)⁴⁾.

2.2.1.2. Synthesen ab 1960

Eine Zusammenstellung der ab 1960 gefundenen Umsetzungen zu Oxazolonen-(2) zeigt Schema 2. Als Ausgangskomponenten überwiegen N-O-haltige Heterocyklen wie Oxazole, Isoxazole und deren Oxo-derivate.

Bei der Reaktion von Propynylalkoholen und Phenylisocyanat entstehen über die entsprechenden Carbanilate⁴¹⁻⁴³⁾ als Hauptprodukte 4-Methylen-oxazolidinone-(2)⁴¹⁻⁴⁹⁾ neben



Schema 2 Synthesewege für Oxazolone-(2)

wenig 1⁴⁸⁾. Die Isomerisierung der Methylenkomponente zu 1 gelingt leicht in saurer Lösung⁴⁷⁻⁴⁹⁾ oder durch Erhitzen⁴⁸⁾ (Methode e).

Auch die saure Hydrolyse von 2-Alkoxy-oxazolen in äthanolischer Lösung (Methode f) führt zu Oxazolonen-(2)⁵⁰⁾. Die Ausgangsverbindungen sind aus Phenylacetylenen und Azidoameisensäureester erhältlich⁵⁰⁾.

Die Thermolyse mehrerer Isoxazolone-(3) zu 1 (Methode g) wurde 1966 beschrieben³⁴⁾.

Bei der Photolyse von 3-Hydroxy-5-methyl-isoxazolin (Methode h) fand teilweise Umlagerung zu 5-Methyl-oxazol-(2) statt²⁴⁾. Es wurde NMR-spektroskopisch im Reaktionsgemisch nachgewiesen.

Die photolytische Umlagerung von 2-Phenyl-oxazol-(4) (Methode i) ergab in 40%iger Ausbeute das entsprechende Oxazol-(2)⁵¹⁾.

Zu erwähnen ist auch die Umsetzung eines Oxazolidindions-(2.4) mit Methylmagnesiumbromid (Methode k), wobei neben einem 4-Hydroxy-oxazolidinon auch ein Oxazol-(2)-derivat anfiel⁵²⁾. Die Dehydratisierung von 4-Hydroxy-oxazolidinonen wird, wie bereits bei Methode d erwähnt, durch Säuren erreicht (Methode l). Bei der Reaktion des cyclischen Carbonats von Benzoin mit primären Aminen oder Aminosäuren entstehen zunächst 4-Hydroxy-oxazolidinone, deren Überführung in 1 mit Trifluoressigsäure erfolgt²⁶⁾ (Methode 1).

1973 gelang die Synthese von 2-Amino-5-cyano-4.5-diphenyl-oxazolin⁵³⁾. Verdünnte Salzsäure hydrolysiert dieses Oxazolinderivat zu dem entsprechenden Oxazolidinon, dessen Behandlung mit Natronlauge - unter Eliminierung von Blausäure - 4.5-Diphenyl-oxazol-(2) liefert⁵³⁾ (Methode m). In jüngster Zeit sind auch Umsetzungen von Acyloinen^{54,55)} (Methode n) sowie von α -Halogenketonen^{54,56)} (Methode o) mit KOCN zu Oxazolonen-(2) beschrieben worden. Methode o wurde unabhängig von diesen Verfassern seit 1970 in unserer Arbeitsgruppe⁵⁷⁾ erforscht und zur Herstellung von 5-Phenyl-oxazol-(2) verwendet.

2.2.2. Synthesen der Imidazolone-(2)

2.2.2.1. Synthesen im Zeitraum von 1890-1960

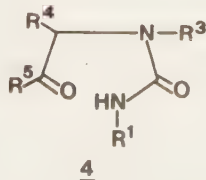
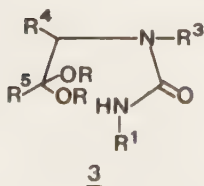
Für den Zeitraum von 1890-1950 liegt eine Zusammenfassung über die Chemie der Imidazolone-(2) vor⁵⁸⁾. Da die dort beschriebenen Synthesen für alkyl-aryl-substituierte Imidazolone-(2) nach 1950 noch Abänderungen erfahren haben, werden sie in der nachfolgenden Übersicht nochmals erwähnt. Die folgende Abbildung (Schema 3) gibt die wichtigsten Synthesewege in dem o.a. Zeitraum wieder.

Synthese A unter Verwendung von KNCO oder org. Isocyanaten. Die Umsetzung eines α -Aminoaldehyds - geschützt als Diacetal - mit KOCN ist 1892 beschrieben worden⁵⁹⁾. Ein Jahr später wurde die gleiche Reaktion mit einem aromatischen Isocyanat durchgeführt⁶⁰⁾.

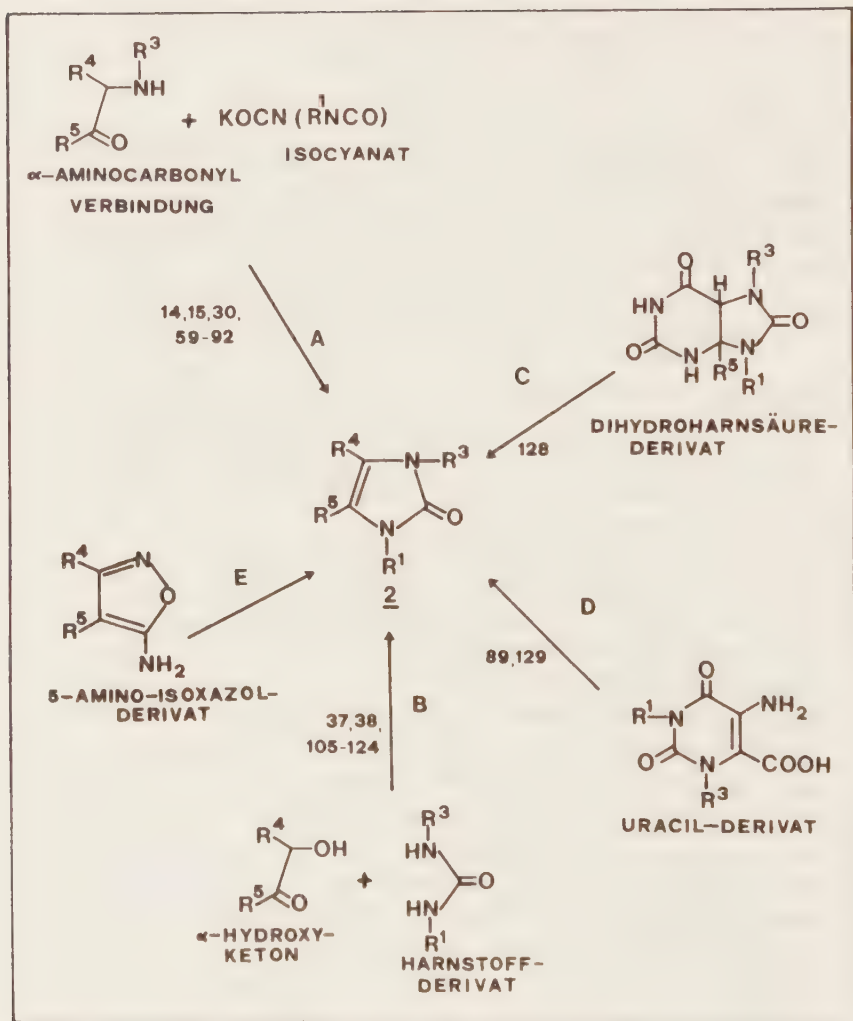
Folgende α -Aminocarbonylverbindungen, geschützt als Diacetal, als Hydrosalz oder in freier Form, lassen sich auf diese Weise in Imidazolone-(2)-derivate überführen: α -Aminoaldehyde^{15,59-67)}, -ketone^{14,30,68-90)} und α -Amino- β -ketoester^{59,91)}.

Neben KOCN^{59,61,67-85,89-91)} und aromatischen Isocyanaten^{14,15,30,60,62,66,86-88)} werden neuerdings auch aliphatische Isocyanate⁸⁸⁾ verwendet.

Bei der Umsetzung von acetal(ketal)-isierten α -Aminocarbonylverbindungen entstehen zunächst die entsprechenden β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (3). Synthesen von β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (4) sind bis auf einige Ausnahmen^{86,88,92)} nicht beschrieben worden.



So wurden bei der Reaktion von N-monosubst. arom. α -Amino-
ketonen mit Phenylisocyanat^{86,92)} freie β -Oxoalkyl-

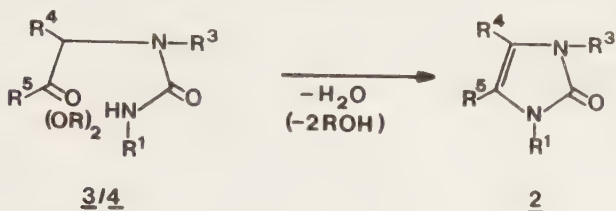


Schema 3 Synthesewege für Imidazolone-(2)

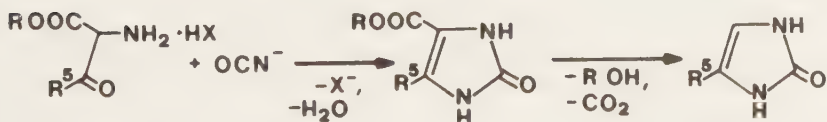
harnstoffderivate (4) erhalten, deren erhöhte Stabilitätstendenz eine Isolierung ermöglichte.

In jüngster Zeit ist die Isolierung weiterer Derivate von 4 berichtet worden⁸⁸⁾, jedoch liegen noch keine weiteren Angaben über ihre Synthese vor.

Die Cyclisierung von 4 erfolgt leicht durch Erwärmen in Alkohol, in Alkohol/HCl oder Alkohol/Schwefelsäure.



Bei der Umsetzung von α -Amino- β -ketoestern mit KOCN oder Isocyanat erhält man zunächst Imidazolon-(2)-carbonsäureester, deren Verseifung mit anschließender De-



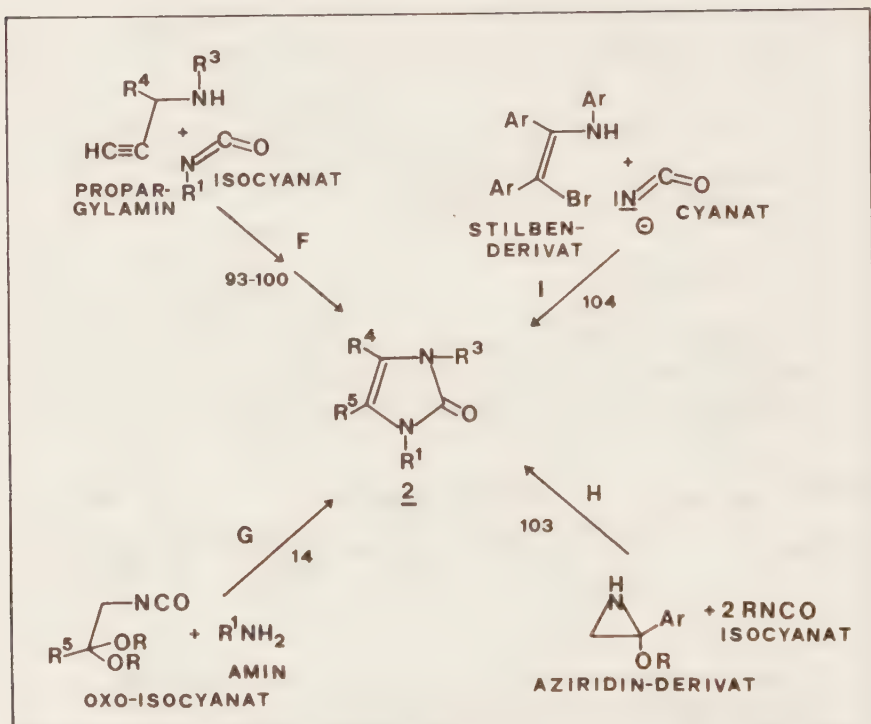
carboxylierung leicht zu Imidazolon-(2)-derivaten führt. Die Synthese A ist allgemeingültig, auch die Darstellung des Grundkörpers gelingt nach dieser Methode⁵⁹⁾. Allerdings sollten die einzusetzenden α -Aminocarbonylverbindungen bequem zugänglich sein.

Neben α -Aminocarbonylverbindungen werden auch die im Schema 4 abgebildeten Verbindungsklassen mit KOCN bzw. RNCO zu Imidazolon-(2)-derivaten umgesetzt. So führt die Cyclisierung von Propargyl-harnstoffderivaten (Methode F)⁹³⁻¹⁰⁰⁾, hergestellt aus Propargylaminen und KOCN bzw. Isocyanat, zu 4-Methyl-imidazolonen-(2).

Methode G verläuft analog zur Synthese A, lediglich die funktionellen Gruppen (-NCO und -NH_2) sind bei den Ausgangsverbindungen vertauscht¹⁴⁾.

Bei der Umsetzung H entstehen zunächst Imidazolon-(2)-1(3)-carbonsäureamide, deren alkalische Verseifung mit Decarboxylierung 2 ergibt¹⁰³⁾.

In jüngster Zeit ist auch die Reaktion I eines α -Anili-



Schema 4 Synthesewege für Imidazolone-(2)

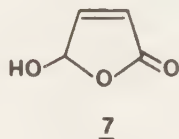
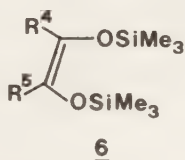
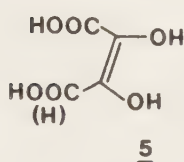
no- β -brom-stilbenderivats mit KOCN zu 2 beschrieben worden¹⁰⁴⁾.

Synthese B unter Verwendung von Harnstoffderivaten

Die erstmalige Anwendung der Methode B erfolgte 1891 durch Umsetzen der Komponenten, α -Hydroxyketon und Harnstoff, im geschlossenen Rohr¹⁰⁵⁾. Vierzehn Jahre später gelang eine solche Umsetzung in Eisessig in der Siedehitze¹⁰⁶⁾. Diese Synthese ist besonders gut geeignet zur Darstellung von 4.5-disubstituierten Imidazolonen-(2)^{37,38,105-122)}. Ihre Grenze zeigt sich bei der Umsetzung von Acyloinen mit substituierten Harnstoffderivaten. So gelingt es, aromatische Acyloine mit Monomethyl-¹²³⁾, Dimethyl-^{110,124)}, Diphenyl-¹¹¹⁾ oder Aminoharnstoff (Semicarbazid)¹⁰⁶⁾ zu 2 umzusetzen^{106,110,}

111,123,124), während bei Verwendung von aliphatischen Acyloinen die Reaktion ausbleibt¹¹⁰⁾.

An Stelle von Acyloinen wurden auch ungesättigte α,β -Dihydroxy- α -mono-^{61,101)} oder α,β -di-carbonsäuren^{101,102)} 5 eingesetzt. Als Zwischenstufe entstehen Imidazolon-(2)-carbonsäuren, deren Decarboxylierung zu 2 keine Schwierigkeiten bereitet.



1969 wurde die Umsetzung von verkappten Acyloinen, die Bissiloxyalkene (6), mit Harnstoff zu 2 beschrieben¹²⁵⁾. Ihre leichte Synthese, ihre Thermostabilität sowie ihr Vorliegen in monomerer Form werden besonders hervorgehoben.

Harnstoffderivate reagieren aber nicht nur mit Acyloinen zu 2; z.B. erhält man 2 aus einem aromatischen α -Halogenketon und Cyanharnstoff im alkalischen Medium über das zunächst gebildete 1-Cyan-imidazolon-(2)¹²⁶⁾.

Die Umsetzung eines symmetrischen Dialkylharnstoffs mit 5-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrofuran (7) zu einem Imidazolon-(2)-derivat ist beschrieben worden¹²⁷⁾.

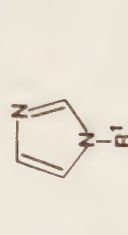
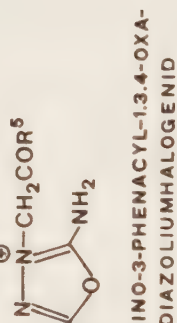
Die alkalische Hydrolyse und thermische Decarboxylierung des Zwischenprodukts von Dihydroharnsäurederivaten zu 2 (Synthese C), ist 1927 beschrieben worden¹²⁸⁾.

Einige Uracilderivate werden durch Behandlung von Säuren und Basen in Imidazolone-(2) (2) übergeführt^{89,129)} (Synthese D).

Als Zwischenprodukte entstehen bei beiden Methoden Imidazolon-(2)-4(5)-carbonsäuren¹³⁰⁾.

Über ihre Anwendung in der Folgezeit bis heute finden sich in der Literatur keine Angaben.

Die thermische Umlagerung von 5-Amino-isoxazolen zu 2 (Synthese E) in Gegenwart von Harnstoff gelang 1954¹³¹⁾.



1971 wurde ein weiteres 5-Amino-isoxazol allein und mit o-Toluolidin zu 2 umgelagert¹³²⁾. Der Zusatz von o-Toluolidin bewirkte eine höhere Ausbeute an 2.

2.2.2.2. Synthesen ab 1960

Von den in der Zeit von 1960-1974 beschriebenen Umsetzungen zu 2, sind lediglich drei Methoden K, L und M (Schema 5) zur Synthese verschieden substituierter Imidazolone-(2) geeignet. Über die restlichen Darstellungen N bis V (Schema 5 und 6) wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet.

Synthese K unter Verwendung von α -Hydroxyiminoketonen
Eine 3-Komponentensynthese für Imidazolone-(2) (2) ist 1967 entwickelt worden¹³³⁾. Als Komponenten werden α -Hydroxyiminoketone, Formaldehyd und primäre Amine verwendet. Methode K verläuft über intermediär gebildete Imidazol-N-oxide¹³⁴⁾. Sie dient zur Synthese von 1.5- und 1.4.5-substituierten Imidazolonen-(2)¹³³⁻¹³⁶⁾.

Synthese L unter Verwendung von N-Allyl-carbamidsäureaziden

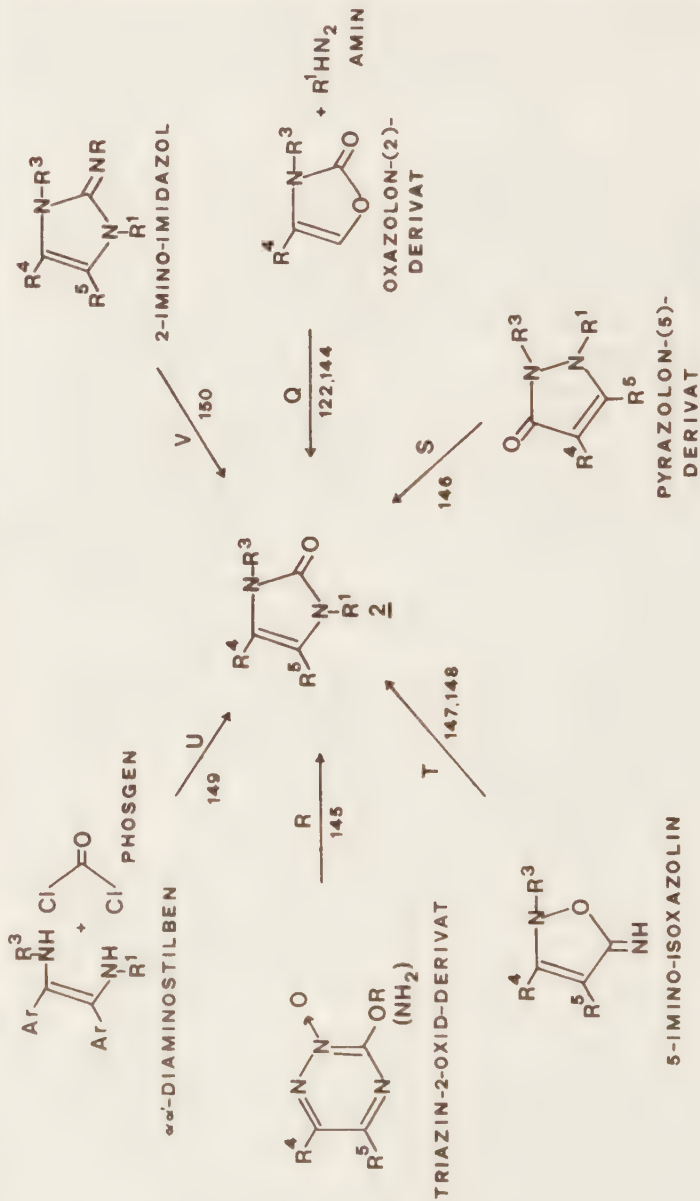
Die Cyclisierung von N-Alkyl(aryl)-N-allyl-carbamidsäureaziden, hergestellt aus den entsprechenden Säurechloriden und Natriumazid, in Chlorbenzol in der Hitze zu 1.4-disubstituierten Imidazolonen-(2) (2) ist 1971 beschrieben worden^{137,138)}.

Synthese M unter Verwendung von Imidazolen

Die thermische Umwandlung von 1-substituierten Imidazolen in Gegenwart von KOH führte 1970 zu den entsprechenden Imidazolonen-(2) (2)¹³⁹⁾. Ein Jahr später wurde diese Methode auch zur Darstellung von 1.4.5-trisubstituierten Derivaten von 2 benutzt¹⁴⁰⁾.

Die Umsetzung von Pyrazol-carbonsäure-(1)-N-alkylamidi-
nen mit α -Halogenketonen (Methode N) sollte ursprünglich Pyrazolyl-imidazole ergeben, es wurden aber nur Imidazolone-(2) (2) isoliert¹⁴¹⁾.

Bei der Reaktion von Ephedronhydrochlorid mit Urethan



(Methode O) in Gegenwart von Natriumcarbonat entsteht 1.4-Dimethyl-5-phenyl-imidazol-(2)¹⁴²⁾.

Die Umlagerung von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden in 1-Acylamino-imidazolone-(2) gelang 1964 (Methode P). Die anschließende Hydrolyse ergab 1-Amino-imidazolone-(2). Von diesen Derivaten wurde 1-Amino-4-phenyl-imidazol-(2) mit salpetriger Säure in Gegenwart von HCl zu 4-Phenyl-imidazol-(2) desaminiert¹⁴³⁾.

3.4-disubstituierte Oxazolone-(2) reagieren mit primären Aminen zu Hydroxy-imidazolidonen, deren Dehydratisierung in siedendem Eisessig zu Imidazol-(2)-derivaten führt³³⁾ (Methode Q).

Die Überführung von Triazin-2-oxiden zu 2 erfolgt entweder durch Erhitzen in Anilin¹⁴⁴⁾ oder durch Erhitzen in Eisessig mit nachfolgender alkalischer Hydrolyse¹²²⁾ (Methode R).

1971 ist die Umlagerung von 1.2.4-Triazin-3-on zu dem entsprechenden Imidazol-(2) beschrieben worden¹⁴⁵⁾.

Bei der Photolyse von 2.3-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-(5) (Methode S) wurden neben vier anderen Produkten auch 1.5-Dimethyl-3-phenyl-imidazol-(2) gefunden¹⁴⁶⁾.

Auch die photolytische Umlagerung von 5-Imino-isoxazolin-(2) zu 2 ist berichtet worden^{147,148)} (Methode T).

1.3.4.5-Tetraphenyl-imidazol-(2) wurde aus α,α' -Dianilinostilben und Phosgen mit Pyridin unter N_2 -Atmosphäre hergestellt¹⁴⁹⁾ (Methode U).

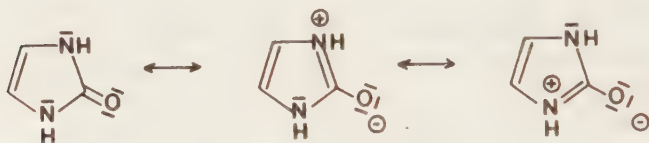
Auch die Ozonisierung von 2-Iminoaryl-1.3.4.5-tetraaryl-imidazol¹⁵⁰⁾ (Methode V) führt zu einem weiteren Tetraaryl-imidazol-(2)-derivat.

Auch Umsetzungen von S-haltigen Hydantoinen und Imidazolen zu Imidazolonen-(2) (2) finden sich in der Literatur^{151,152)}.

2.3. Eigenschaften und Reaktionen der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

2.3.1. Allgemeine Eigenschaften

Imidazolone-(2) sind in der Literatur⁵⁸⁾ als hochschmelzende, gut kristallisierende Verbindungen beschrieben. Diese Eigenschaften werden durch folgende salzartigen zwitterionischen Grenzformen erklärt.



Einen Vergleich der Schmelzpunkte einiger Vertreter der Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2) zeigt Tabelle 1. Danach fallen die Schmelzpunkte der Oxazolone-(2) niedriger aus. Die für Imidazolone-(2) angenommenen salzartigen Strukturen sind nicht auf Oxazolone-(2) übertragbar, da 4,5-Dialkyl-oxazolone-(2) ab einer Kohlenstoffkette von 3-C-Atomen bei Raumtemperatur flüssig sind. Interessant ist, daß in 4- bzw. 5-Stellung substituierte Oxazolone-(2) stark voneinander abweichende Schmelzpunkte zeigen.

N-Acylierung sowie N-Alkylierung führen bei den o.a. Azolonen zu Verbindungen mit deutlich niedrigeren Schmelzpunkten. Bei den Imidazolonen-(2) wird dies mit einer Störung der vorhin erwähnten "Harnstoff-Resonanz" verbunden⁵⁸⁾.

Die Löslichkeit der Oxazolone-(2) übertrifft die der Imidazolone-(2)⁴⁾.

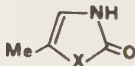
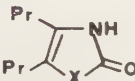
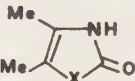
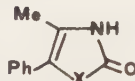
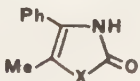
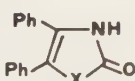
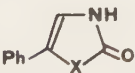
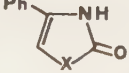
Beide Verbindungsklassen zeigen im UV-Licht blaue Fluoreszenz, sowohl im festen Zustand als auch in Lösungen⁴⁾.

Die Fluoreszenzintensität der Oxazolone-(2) ist etwas geringer, erhöht sich aber im alkalischen Medium.

Zur Klärung der Tautomerieverhältnisse (2-Oxo-2,3-dihydro-

oder 2-Hydroxy-azole) wurden UV-¹¹⁷⁾ und IR-¹¹⁶⁾ spektroskopische Untersuchungen vorgenommen, da aus chemi-

Tab. 1 Schmelzpunkte einiger Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

Schmp.			
Imidazolone-(2)	Oxazolone-(2)		
X=NH	X=O	X=O	
	195-7 ⁸²⁾	68-70 ⁵⁷⁾	
	216 ¹¹⁶⁾	fl. ⁴⁾	—
	290 ⁸²⁾	112-3 ³¹⁾	—
	287-9 ¹³²⁾	151-2	 140-2
	330-5 ¹¹³⁾	210-1 ⁵⁴⁾	—
	330-3 ⁶¹⁾	216-7 ⁵⁰⁾	 157-8 ⁵¹⁾

schen Reaktionen keine eindeutige Aussage über die Tautomerie-Verhältnisse möglich ist.



Nach den spektroskopischen Untersuchungen liegen beide Verbindungsklassen, Oxazolone-(2) wie Imidazolone-(2),

in der Amid-Struktur vor^{116,117)}.

Eine weitere gemeinsame Eigenschaft zeigt sich beim Behandeln der Azolone-(2) mit verdünnten Basen^{4,58,68,110)}.

Sowohl bei Imidazolonen-(2) als auch bei Oxazolonen-(2) erfolgt Lösung unter Salzbildung. Es sind somit saure Substanzen, die die charakteristische basische Eigenschaft der entsprechenden Azole^{58,153)} verloren haben.

1.3-dialkylierte Imidazolone-(2) bilden mit verdünnten Säuren gut kristallisierende Hydrosalze^{58,128)}, besitzen also basische Eigenschaften.

Merkwürdigerweise lösen sich 4.5-Diphenyl- und 1.3.4.5-Tetraphenyl-imidazolone-(2) in konz. Schwefelsäure^{105,108,110,111)} als auch in heißer Natronlauge¹¹⁰⁾.

Während Imidazolone-(2) in der Hitze bei Behandlung mit Basen¹²⁸⁾ oder Säuren⁵⁸⁾ weitgehend stabil sind, erfahren die Oxazolone-(2) in beiden Fällen Ringaufspaltung^{28,33,57,154,155)}. Die zuletzt genannte Ringaufspaltung mit Säuren⁵⁷⁾ wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Sie wurde in unserem Arbeitskreis gefunden (unveröffentlicht).

2.3.2. Reaktionen

Die Reduktion der Azolone-(2) zu Azolidinonen-(2) erfolgt in der Praxis durch die katalytische Hydrierung mit Adams-^{26,41,61,81,85,91,95,156-159)} und Skelett-(Raney)-Katalysatoren^{127,156,157)}. Zu erwähnen ist auch die Birch-Reduktion, durchgeführt an 4.5-Diphenyl-imidazolone-(2), die ebenfalls zu dem arylsubstituierten gesättigten Heterocyclus führte¹⁶⁰⁾. Auch die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie Natriumborhydrid von Oxazolonen-(2) zu den entsprechenden Oxazolidinonen-(2) ist beschrieben worden^{20,21)}.

Bei energischer Hydrierung werden arylsubstituierte Imidazolone-(2) zu cyclohexyl-substituierten Imidazolidinonen-(2) reduziert^{81,161)}, bei 3-Alkyl-4.5-diphenyl-oxazolonen-(2) tritt - wie auch bei ihrer Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak²⁶⁾ - Ringaufspaltung unter Bildung eines primärenamins, Diphenyläthan und CO₂ ein²⁶⁾.

Die Oxidation von Imidazolonen-(2) ist ebenfalls umfassend behandelt worden⁵⁸⁾. Je nach Oxidationsmittel und Bedingungen erhält man verschiedene Produkte. So führt die Oxidation mit Chromtrioxid entweder zu Parabansäure-101,128), Hydantoin-³³⁾ oder zu 1.3-diacylierten Harnstoffderivaten^{69,70,111,162)}. Mit Salpetersäure entstehen bei O^0 über die 4.5-Dihydroxy-imidazolidinone-(2) Benzilderivate^{111,112,124,163)}, während bei Raumtemperatur auch noch 1.3-Diacyl-harnstoffderivate gebildet werden¹⁶³⁾.

Einige Imidazolone-(2) werden durch Brom/Eisessig¹⁶⁴⁾ oder allein durch Luftzufuhr langsam zu Hydantoinderivaten oxidiert^{33,146)}. Die Umwandlung der Azolone-(2) zu Benzilderivaten erfolgt auch durch Brom/Eisessig³⁸⁾. Die Oxidation von Oxazolonen-(2) mit Perbenzoesäuren^{21, 26,49)} führt zu Carbonsäureamiden bzw. bei anschließender Hydrolyse zu primären Aminen²⁶⁾.

Die Bromierung von 4.5-Diphenyl-imidazolone-(2) ist eingehend untersucht worden. Brom wird sowohl von den Aromaten in p-Stellung substituiert als auch an der Doppelbindung des Heterocyclus addiert^{121,162)}. In Gegenwart von Wasser findet Austausch der Bromatome am Heterocyclus gegen OH-Gruppen statt^{121,162)}. Das so erhaltene 4.5-Dihydroxy-4.5-diphenyl-imidazolidinon-(2) erfährt durch Hydrolyse Ringaufspaltung zu p,p'-Dibrombenzil^{121,162)}. Die Bromierung von 5-unsubstituierten 3.4-Diphenyl-imidazolonen-(2) führt zu den entsprechenden 5-Bromderivaten¹⁶⁴⁾, es erfolgt also Substitution am C5 des Heterocyclus. Erst weitere Bromierung greift die Doppelbindung des Imidazolons-(2) an¹⁶⁴⁾.

Die Verwendung von NBS bei alkylierten Imidazolonen-(2) führt zur Seitenkettenbromierung¹⁵⁸⁾.

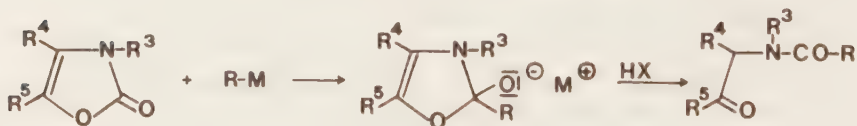
Über die Bromierung von Oxazolonen-(2) ist wenig bekannt. Lediglich die Bromierung von 5-unsubstituierten 3.4-Aryloxazolonen-(2) ist beschrieben worden^{33,154)}. Sie verläuft analog zu den eben behandelten Imidazolonen-(2)¹⁶⁴⁾. Die Bromierung anderer Oxazolone-(2) wird innerhalb unserer Arbeitsgruppe untersucht¹⁶⁵⁾.

Die Chlorierung von Azolonen-(2) mit POCl_3 führt zu 2-Chlor-azolen^{54,166,167)}, die sich leicht mit nucleophilen Reaktionspartnern umsetzen lassen.

Eine weitere gemeinsame Reaktion der Azolone-(2) stellt die Alkylierung dar, die entweder zu N. (N')-(Di)-alkyl-azolonen-(2)^{4,58)} oder zu 2-Alkoxy-azolen⁴⁾ führen kann. Bei den Alkylierungen im alkalischen Medium mit Dimethylsulfat^{4,58)} oder Alkylhalogeniden^{4,31,60,156)} erfolgt bei beiden Azolonen-(2) N-Alkylierung.

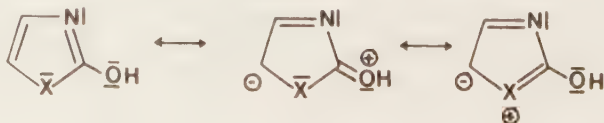
Diazomethan als Alkylierungsmittel wurde u.W. lediglich bei den Oxazolonen-(2) angewandt⁴⁾ und führte gleichfalls zu N-alkylierten Produkten. Bei der Alkylierung der Oxazolone-(2) mit Methyljodid/Silberoxid erhält man O-alkylierte Verbindungen, die 2-Alkoxy-oxazole⁴⁾.

Die Reaktion von metallorganischen Verbindungen mit Oxazolonen-(2) führt zu α -Acylaminoketonen¹⁶⁸⁾. Interessant ist, daß N-unsubstituierte Oxazolone-(2) schlechter reagieren, da sie sowie ihre sich bildenden Salze in Äther



nahezu unlöslich sind und außerdem durch die Salzbildung eine negative Ladung an der Amidgruppe induziert wird, die den nucleophilen Angriff der metallorganischen Verbindung erschwert.

Die Acylierung beider Azolone-(2) kann einerseits am Stickstoff, andererseits an C4 bzw. C5 erfolgen. Die letztgenannte Acylierungsmöglichkeit läßt sich aus den unten abgebildeten mesomeren Strukturen der Azolone-(2) verstehen.



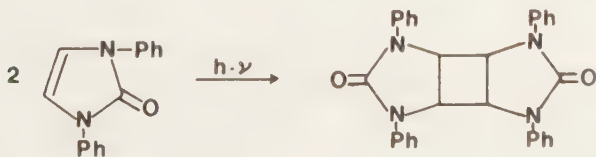
Während N-Acylierungen leicht mit Säureanhydriden oder -chloriden zu den entsprechenden 1.(3)-(Di)-acyl-azolon-(2) führen^{4,58}, ist die C-Acylierung nach Friedel Crafts u. W. bisher lediglich bei den Imidazolonen-(2) beschrieben worden⁵⁸.

Besonders bemerkenswert ist eine weitere Acylierungsmöglichkeit, die an 4.5-Diphenyl-azolon-(2) gezeigt wurde³⁸. In diesem speziellen Fall findet eine elektrophile Substitution in einer der Phenylgruppen in para-Stellung statt. Als acylierendes Agens werden aromatische Säuren in Gegenwart von Polyphosphorsäure verwendet.

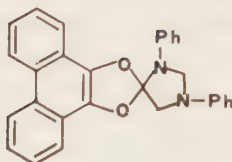
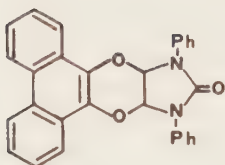


Interessant ist, daß hierbei die Ausbeute an 4(5)-p-acylierten 4.5-Diphenyl-imidazolonen-(2) geringer ist als bei den analogen Oxazolonen-(2). Die nachfolgende Oxidation führt in beiden Fällen zu den entsprechenden Benzilderivaten³⁸.

In neuerer Zeit sind zwei Vertreter der Imidazolone-(2) einer Photolyse unterworfen worden^{65,169}. Beim Belichten von 1.3-Diphenyl-imidazol-(2) erfolgt Dimerisation, während in Gegenwart von Carbonylverbindungen wie Phen-



anthrenchinon das sogenannte "Schönberg Addukt" neben einem Dioxolderivat entsteht⁶⁵.



Auch die Photolyse eines Oxazolons-(2), des 4.5-Dimethyl-derivats, wurde durchgeführt, jedoch verharzte dieses innerhalb einer Stunde²⁴⁾.

Eine kurze Notiz über die Hydroxy- und Aminomethylierung findet sich bei R.Gompper⁴⁾. Demnach läßt sich zwar 4.5-Diphenyl-oxazolone-(2) mit Formaldehyd umsetzen, jedoch wird aus der N-Hydroxymethylverbindung leicht wieder Formaldehyd abgespalten. Über die Aminomethylierung wird ähnliches berichtet.

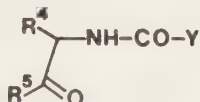
Hydroxy- und Aminomethylierung eines Imidazolons-(2), des 4-Methyl-imidazolons-(2), mit Formaldehyd bzw. in Gegenwart von Piperidin zu 4-Methyl-5-hydroxymethyl(bzw. 5-Piperidinomethyl)-imidazolone-(2) wurde 1970 beschrieben⁸⁴⁾.

Bei der Umsetzung von 3.4-Diphenyl-oxazolone-(2) mit organischen Nitriten wie Amyl- oder Benzylnitrit entstehen 4-Alkoxy-3.4-diphenyl-5-oximino-oxazolidinone-(2), die über mehrere Stufen in Hydantoinderivate übergeführt werden⁸⁷⁾.

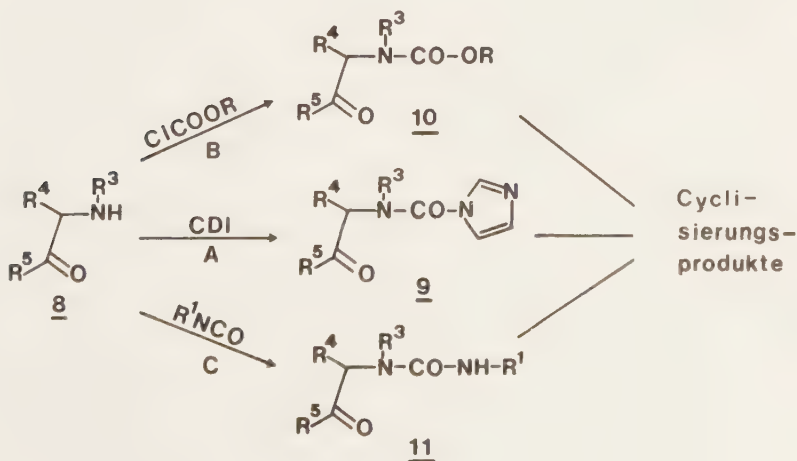
3. Aufgabenstellung

α -Acylaminocarbonylverbindungen werden in der präparativen organischen Chemie zur Synthese von 5-Ring-Heterocyclen herangezogen. So werden z.B. aus α -Acylamino-ketonen mit PCl_5 bzw. P_4O_{10} Oxazol-¹⁷⁰⁾ bzw. Thiazol-¹⁵⁴⁾ derivate hergestellt.

Die in der abgebildeten Struktur auftretende Gruppierung



-NH-CO- findet sich z.B. in Carbamidsäureestern ($\text{Y}=\text{OR}$), Harnstoffderivaten ($\text{Y}=\text{NHR}$) und in heterocyclischen Carbonsäureamiden (z.B. $\text{Y}=\text{Imidazolyl}$ -(1), Azolide). Diese Verbindungstypen sind aus Aminen und den jeweiligen Reagentien (Chlorameisensäureester, Isocyanat bzw. N.N'-Carbonyl-di-imidazol) bequem zugänglich^{171,172)}; ihre Thermolyse führt zu Isocyanaten^{173,174)}. Die analogen Umsetzungen mit α -Aminoketonen an Stelle von Aminen, sollten die entsprechenden β -Oxoalkyl-derivate ergeben.

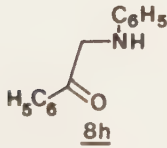
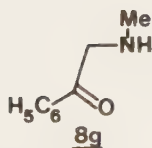
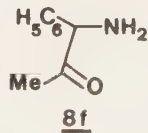
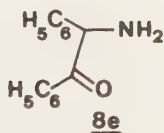
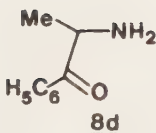
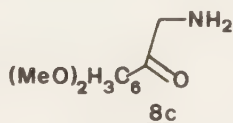
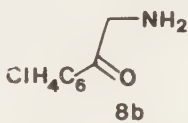
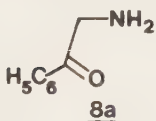


Einige β -Oxoalkyl-urethane (Weg B) sind bekannt.
 β -Oxoalkyl-harnstoffderivate sind u.W. nur in zwei Fällen beschrieben worden (Weg C). Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (Weg A) wurden bisher nicht synthetisiert.

Ausgehend von α -Aminoketonen sollten in der vorliegenden Arbeit die Reaktionswege A und C untersucht werden. Die erwarteten Azolide und Harnstoffderivate waren auf Cyclisierbarkeit zu Oxazolonen-(2) bzw. Imidazolonen-(2) zu prüfen.

4. Ausgangsverbindungen

α -Aminoketone sind meist instabile Verbindungen, die leicht polymerisieren oder intermolekular zu Pyrazinderivaten kondensieren¹⁷⁵⁾. Erst bei Blockierung der Amino- oder der Carbonylgruppe erweisen sie sich als haltbar. Die in dieser Arbeit verwendeten, unten abgebildeten α -Aminoketone wurden bis auf eine Ausnahme in Form ihrer Hydrosalze (Blockierung der Aminogruppe) eingesetzt. Ihre Darstellung erfolgte nach bekannten Methoden.



N-unsubstituierte α -Aminoketone

Phenacylamin (8a)¹⁷⁶⁾, 4-Chlor-phenacylamin (8b)¹⁷⁷⁾, α -Aminoacetoveratron (8c)¹⁷⁶⁾, α -Aminopropiophenon (8d)¹⁷⁸⁾, Desylamin (8e)⁹²⁾, α -Amino- α -phenyl-aceton (8f)¹⁷⁹⁾

N-monosubstituierte α -Aminoketone

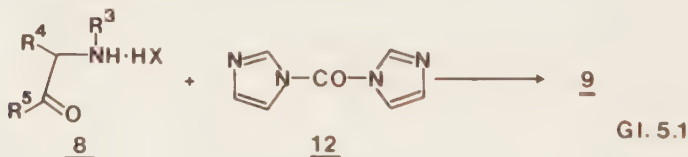
α -Methylamino-acetophenon (8g)¹⁸⁰⁾, α -Anilino-acetophenon (8h)¹⁸¹⁾

5. Untersuchung des Reaktionsweges A

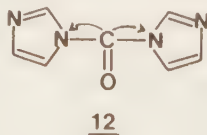
5.1. Synthese von Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkyl- amiden

Imidazol-N-carbonsäure-amide primärer und sekundärer Amine sind literaturbekannt^{174,182-185)}. Sie sind aus Imidazol und Isocyanaten^{174,182,185)}, Imidazol und N-unsubstituierten Carbamidsäurechloriden^{174,183)} sowie aus Aminen und N.N'-Carbonyl-di-imidazol¹⁷⁴⁾ erhältlich.

Die Synthese von Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkyl-amiden (9) sollte nach der letztgenannten Umsetzungsmöglichkeit (Reaktionsweg A) erfolgen.



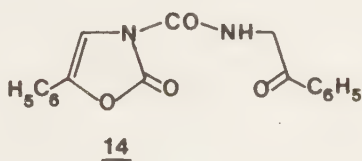
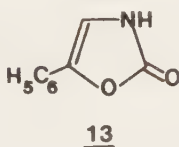
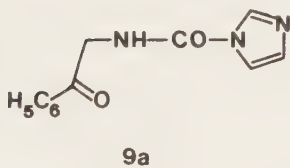
Das hierbei eingesetzte Reagenz N.N'-Carbonyl-di-imidazol (CDI) (12)¹⁷²⁾ ist von besonderem Interesse. Es wird aus Phosgen und Imidazol im Molverhältnis 1 : 4 in absol. THF oder Benzol hergestellt. In seiner Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Reagentien gleicht es dem gasförmigen Phosgen. Diese Wirksamkeit wird durch den von beiden Seiten an der Carbonylgruppe angreifenden Elektronensog der Imidazolyl-Reste hervorgerufen.



Im Gegensatz zu Phosgen ist 12 als kristalline und ungiftige Substanz leichter zu dosieren und zu handhaben. Bei seiner Verwendung tritt keine HCl-Entwicklung ein, durch die unerwünschte Nebenreaktionen bewirkt werden können. Vom wirtschaftlichen Standpunkt aus ist das Ein-

setzen von 12 vertretbar, da einerseits Imidazol großtechnisch hergestellt wird und es andererseits bei allen Umsetzungen zurückgewonnen werden kann.

Erste Versuche mit Phenacylaminhydrosalz (8a) und CDI (12)¹⁸⁶⁾ ergaben bei Raumtemperatur bzw. bei 40-50° neben Harzan-teilen folgende drei identifizierbare Verbindungen, Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a), 5-Phenyl-oxazolon-(2) (13) und 3-(Phenacyl-carbamoyl)-5-phenyl-oxazolon-(2) (14).



Bei der Schmelzpunktsbestimmung von 9a trat zunächst Verflüssigung, Blasenbildung und dann Verfestigung ein. Diese Beobachtungen ließen eine thermische Spaltung von 9a unter gleichzeitiger Cyclisierung zum Oxazolon-(2) 13 vermuten. Tatsächlich konnte bei der Thermolyse einer größeren Menge von 9a ohne Lösungsmittel die erhaltene Verbindung als 5-Phenyl-oxazolon-(2) (13) identifiziert und isoliert werden. Die Bildung des entsprechenden Carbamoylprodukts 14 wurde hierbei nicht beobachtet.

Unter Berücksichtigung der Reaktivität des CDI (12), der Eigenschaften der α -Aminoketone (8) und der Ergebnisse der beiden Vorversuchen war für die Umsetzungen der N-unsubst. α -Aminoketone 8a-8f mit 12 zu den entsprechenden Imidazoliden folgendes zu beachten.

1. Die α -Aminoketone waren in Form ihrer Hydrosalze einzusetzen. Das mit 12 reagierende freie α -Aminoketon sollte aus dem Hydrosalz nur sukzessiv gebildet werden, um einerseits Pyrazin- und andererseits Harnstoffbildung zu vermeiden.

2. Die Reaktion mußte bei niedriger Temperatur durchgeführt werden, um Folgeprodukte des entstandenen Carbonamids 9

($R^3=H$) zu vermeiden.

3. Wasserfreies Arbeiten war Voraussetzung, da CDI (12) durch Wasser spontan unter CO_2 -Entwicklung hydrolysiert.

4. Die entstehenden Imidazolide 9 ($R^3=H$) mußten isoliert werden, da in Lösung bei höherer Temperatur mit einer Bildung merkbarer Mengen von Carbamoylprodukten zu rechnen war.

Die Durchführung der ersten Versuchsreihe erfolgte in absol. THF bei 0° . Die Salze der α -Aminoketone wurden vorgelegt und unter Rühren mit einer überschüssigen Menge an 12, gelöst in THF, versetzt.

Um die Reaktion einzuleiten, wurde zunächst mit einem Zusatz an Imidazol gearbeitet. Dies wirkte sich aber auf die gewünschte Umsetzung ungünstig aus, da das freigesetzte α -Aminoketon zu einer Verfärbung der Reaktionslösung führte; die anschließende Aufarbeitung lieferte neben dem entsprechenden Imidazolid 9 ($R^3=H$) Pyrazin und Harzanteile.

Die nächsten Umsetzungen wurden ohne Imidazol-Zusatz durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Reaktion nach wenigen Minuten eintrat, erkennbar an der Bildung von in THF unlöslichem Imidazolhydrosalz. Anscheinend reichte die in 12 durch Luftfeuchtigkeit hervorgerufene Bildung an Imidazol aus, um die Reaktion einzuleiten. In diesen Fällen war keine Verfärbung der Reaktionslösungen zu beobachten.

Um eine möglichst hohe Ausbeute an Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamid (9) mit $R^3=H$ zu erhalten, ist es zweckmäßig, die Reaktion nach etwa zwei Stunden, spätestens beim Eintreten einer Verfärbung der Lösung abzubrechen. Bei längerer Reaktionsdauer ist mit Folgeprodukten zu rechnen.

Nach Absaugen von Imidazolhydrosalz und noch nicht umgesetztem α -Aminoketon-HX ($X=Cl, Br$) erfolgte das Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum bei maximal 30° . Die öligen bis festen Rückstände enthielten neben dem entsprechenden Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamid (9), Imidazolhydrosalz, Imidazol sowie noch nicht umgesetztes CDI. Die weiteren Reinigungsoperationen sind im experimentellen

Teil festgehalten. Zu erwähnen ist lediglich die relativ große Beständigkeit der Imidazolide 9a-9f der N-unsubst. α -Aminoketone 8a-8f gegenüber Wasser. So ist es möglich, die obigen Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide von ihren Verunreinigungen durch Versetzen mit Eiswasser zu befreien.

Nach dieser Beobachtung haben wir versucht, die Synthese in Wasser durchzuführen.

Die Hydrosalze der N-unsubst. α -Aminoketone 8a-8d und 8f wurden in Eiswasser gelöst und unter starkem Rühren mit einem Überschuß an festem 12 versetzt. Innerhalb weniger Minuten bildeten sich die entsprechenden Imidazolide 9a-9d und 9f. Diese Methode eignet sich besonders zur Darstellung der Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamide 9a-9c. Sie stellen kristalline, wasserunlösliche Verbindungen dar. Die Imidazolide 9d vom α -Aminopropiophenon (8d) und 9f vom α -Amino- α -phenyl-aceton (8f) fallen zunächst ölig an, können aber durch Anreiben kristallin erhalten

Tab. 5.1 Prozentuale Ausbeuten und Schmelzpunkte der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide 9a-9g

A z o l i d	A u s b e u t e (%)		S c h m p.
	in THF	in H ₂ O	
$\begin{array}{c} \text{NHCOIm} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9a}$	42	91	111 - 2
$\begin{array}{c} \text{NHCOIm} \\ \\ \text{ClH}_4\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9b}$	100	72	165 - 7
$\begin{array}{c} \text{NHCOIm} \\ \\ (\text{MeO})_2\text{H}_3\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9c}$	80	90	147 - 50
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{NHCOIm} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9d}$	99	63	60 - 2
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O})\text{NHCOIm} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9e}$	22	-	145
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O})\text{NHCOIm} \\ \\ \text{MeC}(=\text{O}) \end{array} \quad \underline{9f}$	-	100	83 - 5
$\begin{array}{c} \text{NRCOIm} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{C}(=\text{O}) \\ \text{R=Me} \end{array} \quad \underline{9g}$	-	57	117 - 20

werden.

Die Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide 9g und 9h der N-monosubst. α -Aminoketone 8g und 8h, hergestellt in absol. THF, wurden nicht isoliert, sondern im Eintopfverfahren weiterverarbeitet. Da N-Methylphenacylamin·HCl (8g) im Gegensatz zum Phenacylanilid (8h) wasserlöslich ist, wurde auch 8g in wässriger Lösung mit 12 umgesetzt. Das entstehende Imidazolid 9g ist ebenfalls wasserunlöslich. Aus Tab. 5.1 ist zu ersehen, daß beide Methoden zur Darstellung von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden (9) in Bezug auf Ausbeute annähernd gleichwertig sind. Methode a) ist allgemein anwendbar, während b) nur bei wasserlöslichen α -Aminoketonhydrosalzen angewandt werden kann und außerdem einen etwa doppelten Überschuß an 12 erfordert. Dafür weist Methode b) gegenüber a) folgende Vorteile auf.

1. Ein Absolutieren des Lösungsmittel sowie Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß entfällt.
2. Die Reaktion ist innerhalb weniger Minuten beendet.
3. Die Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) scheiden sich sofort aus der wässrigen Lösung ab und fallen in fast reiner Form an.
4. Die Aufarbeitung der Rohprodukte besteht lediglich in ihrer Umfällung bzw. Umkristallisation, da die Nebenprodukte Imidazol und -hydrosalz wasserlöslich sind.

5.2. Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide

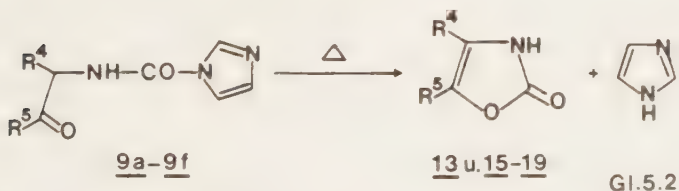
Die Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) kann entweder in Lösung oder in der Schmelze vorgenommen werden.

Verbindungen des Typs 9 mit $R^3=H$ dissoziieren in $CHCl_3$ -Lösung bei höherer Temperatur (in $CHCl_3/HCl_{gas}$ -Lösung schon bei Raumtemperatur) beträchtlich in die jeweiligen α -Isocyanatoketone und Imidazol (vgl. Abschn. 5.3.2.). Unter diesen Bedingungen cyclisieren die α -Isocyanato-

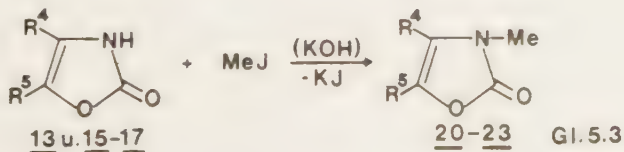
ketone zu den entsprechenden Oxazolonen-(2) und setzen sich z.B. mit den letzteren zu Carbamoylprodukten um; weiterhin tritt Harzbildung ein (vgl. Abschn. 5.1.), so daß bei dieser Synthese die Ausbeute an Oxazolonen-(2) unter 2% liegt.

Die durch Schmelzen der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide 9a-9f gewonnenen Oxazolone-(2) 13 und 15-19 wurden dagegen in 25-98%iger Ausbeute erhalten.

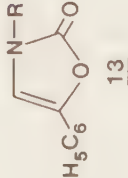
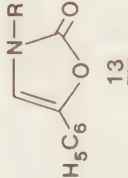
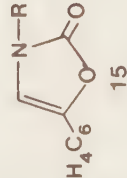
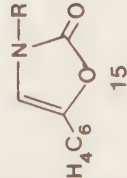
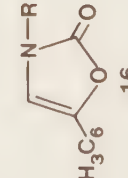
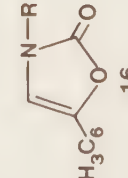
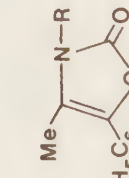
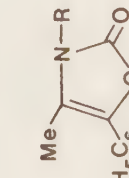
Bei dieser Methode wurden die roh erhaltenen Imidazolide 9a-9f der N-unsubst. α -Aminoketonhydrosalze 8a-8f zunächst über P_4O_{10} im Vakuum getrocknet und dann langsam über ihren Schmelzpunkt erhitzt. Die eintretende Reaktion ist an einer mehr oder weniger heftigen Blasenbildung zu erkennen. Nach etwa einer halben Stunde liegt eine homogene Reaktionsschmelze vor, die in den meisten Fällen beim Abkühlen erstarrt. Die beste Aufarbeitungsmöglichkeit ist das Extrahieren der Rohprodukte mit kalter verdünnter NaOH. Durch Ansäuern des NaOH-Extraktes in der Kälte werden die Oxazolone-(2) in vorgereinigter Form erhalten. Auf diese Weise werden die bei der Schmelze manchmal anfallenden Harzanteile abgetrennt. Nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren sind die so erhaltenen Oxazolone-(2) analysenrein.



Für die pharmakologische Untersuchung der Oxazolone-(2) 13 und 15-17 wurden auch die entsprechenden 3-Methyllderivate 20-23 durch Methylierung mit Methyljodid/KOH in Aceton hergestellt.



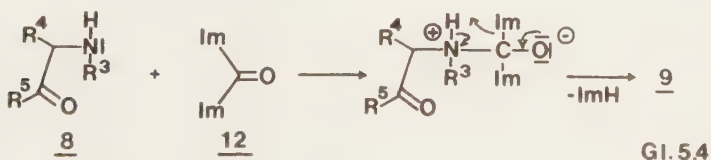
Tab. 5.2 Prozentuale Ausbeuten und Schmelzpunkte der Oxazolone-(2)

Oxazolone - (2)	R = H	R = Me	Oxazolone - (2)
Schmp./Ausb. (%)	Schmp./Ausb. (%)	Schmp./Ausb. (%)	Schmp./Ausb. (%)
 13	217-9/40 (Lit. 215-8)³²⁾	150-2/82	 18
 15	222-5/66	181-2/55	 19
 16	212-4/46	140-2/57	 20
 17	151-2/98	115-7/61	 24

Wie vorhin erwähnt, wurden die Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide 9g und 9h der N-monosubst. α -Aminoketone 8g und 8h nicht isoliert. Die Reaktionslösung, die 9g und 9h enthielt, wurde eine Stunde unter Rückfluß gehalten. Danach wurde von unlöslichem Imidazolhydrosalz abgesaugt und die Lösung bei 50° am Rotavapor eingeeengt. Der jeweils zurückbleibende ölige Rückstand wurde entweder in Äthanol aufgenommen und mit Wasser versetzt oder gleich mit Wasser behandelt. In beiden Fällen bildeten sich die entsprechenden Oxazolone-(2) 20 und 24. Die physikalischen Daten der synthetisierten Oxazolone einschließlich der 3-Methylderivate sind in Tab. 5.2 zusammengefaßt.

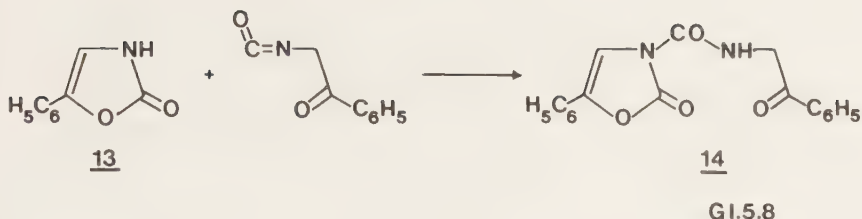
5.3. Reaktionsverlauf nach A

Kinetische Untersuchungen bei der Aminolyse und Alkoholyse von Acylazoliden ergaben, daß diese Reaktionen nach dem bimolekularen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE) verlaufen¹⁸⁴⁾. Für die halbseitige Aminolyse des N,N'-Carbonyl-di-imidazols (12) wurde der gleiche Mechanismus angenommen, da 12 gleichfalls als Acylazolid aufzufassen ist und sich von diesen nur durch seine größere Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Reagentien unterscheidet¹⁸⁷⁾. Analog dürfte auch die Umsetzung von 12 mit α -Aminoketonen zu den entsprechenden Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden (9) verlaufen.



Für die Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide N-unsubst. α -Aminoketone zu Oxazolonen-(2) sind zwei Reaktionswege denkbar:

A1. Dissoziation des Imidazolid in Isocyanat und Imidazol



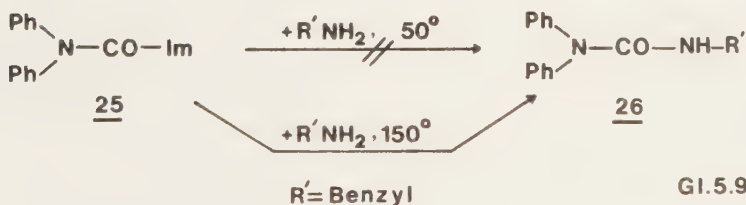
Reaktionen nach A2

Im Gegensatz zu den Imidazol-N-carbonsäure-amiden primärer Amine lassen sich jene sekundärer Amine bei 40-80° Reaktionstemperatur nach STAAB nicht zu Harnstoffderivaten aminolysieren¹⁷⁴⁾.

Die Reaktivität der Gruppierung -CO-Im reicht dazu nicht aus, so daß die Reaktion von Imidazol-N-carbonsäure-amiden sekundärer Amine mit nucleophilen Agentien unter energischen Bedingungen durchgeführt werden muß.

So gelang z.B. die Alkoholyse nur durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen Alkoholat in der Hitze¹⁸³⁾.

Wir fanden, daß die Aminolyse unter verschärften Bedingungen (150°, Bombenrohr) ebenfalls gelingt.



Die Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamide (9) N-monosubst. α-Aminoketone zu Oxazolonen-(2) verläuft dagegen bereits in siedendem THF (Eintopfverfahren).

Beide Reaktionen - Harnstoffbildung und Cyclisierung - müssen nach Reaktionsweg A2 verlaufen, da das fehlende H-Atom am Stickstoff die intermediäre Bildung eines Isocyanats ausschließt.

Aus diesen Ergebnissen der vorstehenden beiden Abschnitte ist folgendes zu schließen:

1. Imidazol-N-carbonsäureamide prim. Amine bzw. N-unsubstituierter α -Aminoketone reagieren wahrscheinlich über die entsprechenden Isocyanate, eine Beteiligung des Wegs A2 ist aber nicht auszuschließen.
2. Imidazol-N-carbonsäureamide sek. Amine bzw. N-monosubstituierter α -Aminoketone reagieren nach A2 (ohne Isocyanat-Zwischenstufe).
3. Die intramolekulare Cyclisierung der Imidazolide N-monosubstituierter α -Aminoketone verläuft bereits in siedendem THF. Die Aminolyse gelingt erst unter energischen Bedingungen.

Um den Mechanismus der Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide N-unsubstituierter α -Aminoketone zu sichern, wurde neben einer Differentialthermoanalyse (DTA) eine IR-spektroskopische Untersuchung des Gleichgewichts Azolid $\rightleftharpoons$ Isocyanat und Imidazol durchgeführt.

5.3.1 Differentialthermoanalyse

Mit Hilfe der DTA ist es möglich, die Wärmetönung einer Reaktion in Abhängigkeit von der Temperatur zu bestimmen. Wenn die Cyclisierung (der Substanzen vom Typ 9 mit $R^3=H$) über das Isocyanat (Reaktionsweg A1) erfolgt, müssen neben dem endothermen Schmelzvorgang zwei weitere Vorgänge zu beobachten sein, die durch die Dissoziation des Imidazolids in Isocyanat und Imidazol und durch die Cyclisierung zum Oxazolon-(2) hervorgerufen werden.

Als Modellschubstanz wurde Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a) verwendet. Die DTA-Aufnahme erfäßt einen Temperaturbereich von 25-200° bei einer Heizrate von 3°/min.

Die abgebildete DTA-Kurve (Abb. 5.1) zeigt deutlich die Vorgänge des Reaktionsweges A1. Die thermische Dissoziation von 9a in Isocyanat und Imidazol sowie die Cyclisierung zum Oxazolon-(2) 13 sind als exotherme Vorgänge zu erken-

nen. Somit stellen die Imidazol-N-carbonsäure- β -oxo-alkylamide (9) in Relation zum Oxazolon-System energie-reiche Verbindungen dar. Inwieweit der Reaktionsweg A2 an der obigen Umsetzung beteiligt ist, läßt sich aus der Kurve nicht schließen.

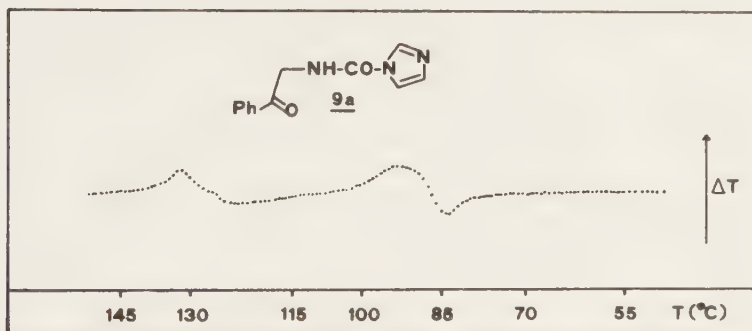
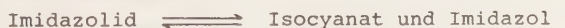


Abb. 5.1 DTA-Kurve von Imidazol-N-carbonsäure-phenacyl-amid (9a)

Würde diese Reaktion nach A2 ablaufen, hätte die DTA neben dem Schmelzvorgang lediglich den exothermen Vorgang der Cyclisierung zeigen dürfen.

Die in der DTA ablaufenden Vorgänge stimmen außerdem mit den Beobachtungen bei der Schmelzpunktsbestimmung von 9a überein.

5.3.2. IR-spektroskopische Untersuchung des Gleichgewichts



Bei der bekannten quantitativen IR-spektroskopischen Untersuchung der Dissoziation von Imidazoliden prim. Amine in Isocyanat und Imidazol in Abhängigkeit von der Temperatur¹⁸⁸⁾ wurde folgendes festgestellt:

1. Imidazolide dissoziieren schon bei Raumtemperatur in beträchtlichem Maße in Isocyanat und Imidazol.
2. Es handelt sich um ein reversibles Gleichgewicht.

3. In Chloroformlösung wurde eine sehr hohe Einstellgeschwindigkeit des o.g. Gleichgewichts gefunden.
4. Mit steigender Temperatur nimmt der Dissoziationsgrad zu.

Die hier durchgeführte IR-spektroskopische Untersuchung besteht aus drei Meßreihen und dient zur Aufklärung des Mechanismus der Bildung von Oxazolonen-(2) aus Imidazol-N-carbonsäuren- β -oxoalkylamiden (9) mit $R^3=H$.

Die ersten beiden Messungen betreffen die Cyclisierung, die dritte die Thermolyse.

Für diese Untersuchungen wurde eine heizbare Flüssigkeitsküvette mit NaCl-Fenstern verwendet. Alle Messungen wurden mit einer Chloroformlösung konstanten Gehaltes an Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a) durchgeführt.

Das Ergebnis der ersten Meßreihe zeigt Abb. 5.2.

Während Imidazole primärer Amine schon bei Raumtempe-

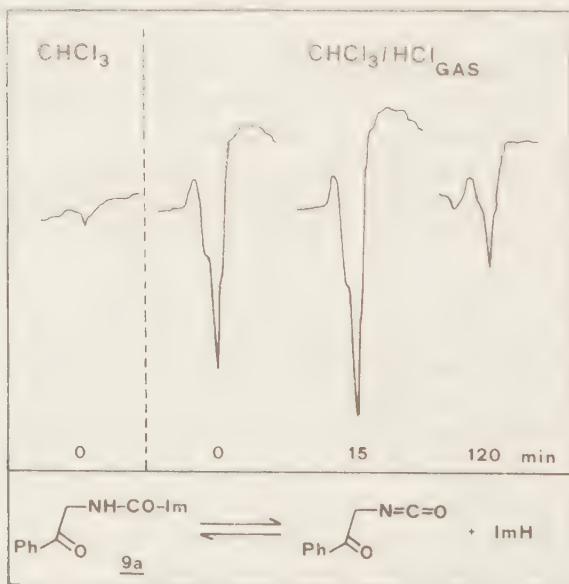


Abb. 5.2 Auftretende Isocyanatbanden ($\nu_{NCO}=2250\text{ cm}^{-1}$) in einer Lösung von 9a in $CHCl_3$ bzw. $CHCl_3/HCl_{gas}$ bei const. T. (20°) in Abhängigkeit von der Zeit

ratur (20°) in Isocyanat und Imidazol dissoziieren¹⁸⁸⁾, ist bei 9a keine Dissoziation zu erkennen.

Wir versuchten zunächst eine Zunahme der Dissoziation von 9a bei Raumtemperatur in α -Isocyanatoketon und Imidazol - durch Abfängen des Imidazols als Hydrochlorid - zu erreichen. Dazu wurde in die Lösung des Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamids (9a) in CHCl_3 trockenes HCl -gas eingeleitet. Die über zwei Stunden aufgenommenen IR-Spektren dieser Lösung von 9a zeigen sofort eine mittelstarke Isocyanatbande, deren Intensität zunächst zunimmt, um dann stetig abzunehmen (s. Abb. 5.2).

Der eintretende Intensitätsverlust beruht auf der Cyclisierung des durch Dissoziation entstandenen α -Isocyanatoketons.

Bei der zweiten Meßreihe wurde die Dissoziation von 9a in CHCl_3 in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. In Abb. 5.3 sind die Isocyanatbanden, aufgenommen in einem Temperaturbereich von 20 - 58° wiedergegeben, wobei jeder Bande eine bestimmte Temperatur zugeordnet ist. Ab 30° tritt eine schwache Bande in dem für Isocyanate charakteristischen Bereich (2450 cm^{-1}) auf, deren Intensität sich mit steigender Temperatur stetig erhöht.

Die dritte Meßreihe (Abb. 5.4) wurde bei 53° durchgeführt, da bei dieser Temperatur eine relativ starke Isocyanatbande zu erkennen war (s. Abb. 5.3).

Die einzelnen IR-Aufnahmen wurden in 10minütigen Abständen über zwei Stunden angefertigt. Abb. 5.4 enthält lediglich die Banden, die sich in ihrer Intensität deutlich unterscheiden.

Innerhalb der ersten zehn Minuten war ein sichtbarer Intensitätsverlust der Isocyanatbande zu verzeichnen. Die weitere Abnahme dieser Bande erfolgte relativ langsam.

Daß dieser Intensitätsverlust auf der Cyclisierung des durch Dissoziation entstandenen α -Isocyanatoketons beruht, ist aus Abb. 5.5 zu erkennen. Sie zeigt den Vergleich der Carbonylabsorptionen folgender CHCl_3 -lösungen von 9a.

1. bei 20° zum Zeitpunkt 0
2. der dritten Meßreihe nach zwei Stunden bei 53°, abgekühlt auf 20°.

Es ist deutlich zu erkennen, daß die erste Aufnahme Car-

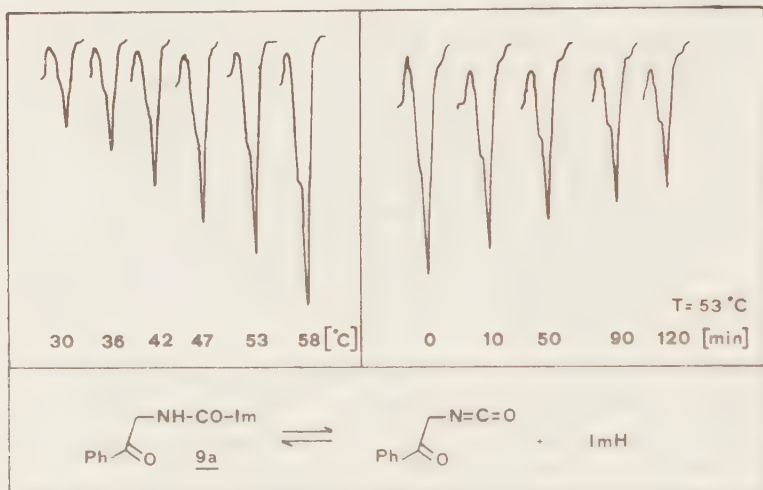


Abb. 5.3

Abb. 5.4

Abb. 5.3 Auftretende Isocyanatbanden ($\nu_{\text{NCO}} = 2250 \text{ cm}^{-1}$) in einer Lösung von 9a in CHCl_3 in Abhängigkeit von der Temperatur

Abb. 5.4 Abnahme der Isocyanatbanden ($\nu_{\text{NCO}} = 2250 \text{ cm}^{-1}$) in einer Lösung von 9a in CHCl_3 bei const. T (53°C) in Abhängigkeit von der Zeit

bonylabsorptionen bei 1685 (Ph-CO-) und bei 1725 cm^{-1} (-CO-Im) aufweist, während die zweite aus einer einzigen breiten Carbonylabsorption im Bereich von 1685-1765 cm^{-1} besteht. Diese breite Absorption läßt sich durch das Zusammenfallen mehrerer Banden erklären. In diesem Fall sind mindestens drei verschiedene Carbonylabsorptionen beteiligt; die beiden vom Imidazol-N-carbonsäurephenacylamid (9a) sowie die Carbonyl-Doppelbande des 5-Phenyl-oxazolons-(2) (13) bei 1728 cm^{-1} und bei 1760 cm^{-1} .

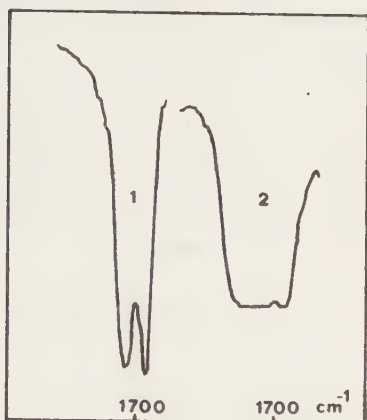


Abb. 5.5 Carbonylabsorptionen von 9a in CHCl_3 bei Raumtemperatur (1) und nach Beendigung der dritten Meßreihe (2)

Die IR-spektroskopische Untersuchung bestätigte also die Dissoziation des Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamids (9a) in α -Isocyanatoketon und Imidazol. Das Gleichgewicht zwischen 9a und seinen Thermolyseprodukten wird nicht erreicht, da das entstehende α -Isocyanatoketon unter Cyclisierung zum Oxazol-(2) 13 weiterreagiert.

5.3.3. Mechanismus der Cyclisierung von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden

Die Cyclisierung von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden N-monosubst. α -Aminoketone erfolgt nach dem intramolekularen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (s. Gl. 5.7). Die Cyclisierung der Imidazolide N-unsubst. α -Aminoketone verläuft nach den Ergebnissen der DTA und besonders nach den Messungen der IR-spektroskopischen Untersuchung über die Dissoziation des Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamids (9) mit $\text{R}^3=\text{H}$ in α -Isocyanatoketon und Imidazol

mit anschließender Cyclisierung zum Oxazolon-(2).

Diese intramolekulare Cyclisierung des α -Isocyanatoketons ist über dessen Enolform denkbar.



Gl.5.10

Durch den nucleophilen Angriff eines Elektronenpaares vom Sauerstoffatom der Enolgruppe an dem positivierten Kohlenstoffatom der Isocyanatgruppe wird der Ring gebildet.



Gl.5.11

Dieses energiereiche Zwitterion kann sich durch Wanderung des Protons zum 2-Hydroxy-oxazol stabilisieren, das sich anschließend zum Oxazolon-(2)-derivat tautomerisiert.



Gl.5.12

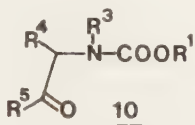


Gl.5.13

6. Untersuchung des Reaktionsweges B

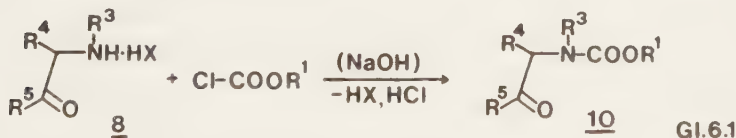
6.1. Synthesen von β -Oxoalkylcarbamidsäureester

Über β -Oxoalkylcarbamidsäureester (10) ist im Verhältnis zu den beiden anderen β -Oxoalkylderivaten 9 (s.Abschn.5) und 11 (s.Abschn.7) relativ viel berichtet worden.

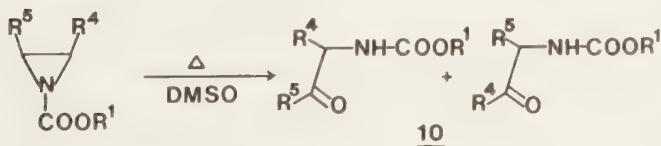


In der Literatur finden sich zwei für ihre Synthese allgemeingültige Methoden.

Die Umsetzung von Chlorameisensäureestern mit α -Aminoketonen^{3,27,141,189}) ist die ältere und daher meist angewandte Methode zur Darstellung von β -Oxoalkylcarbamidsäureestern (10).



Das zweite Verfahren zur Synthese von Derivaten der Verbindungsklasse 10 wurde 1969 entwickelt und beruht auf der oxidativen Ringaufspaltung von Aziridin-1-carbonsäureestern durch DMSO bei Temperaturen über 100°^{189,190}).

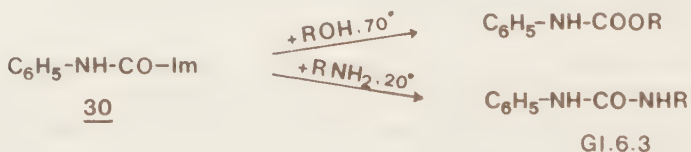


Gl.6.2

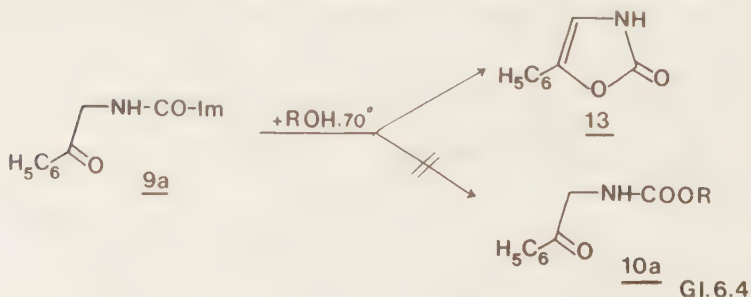
Ausgehend von α -Aminoketonen sollte die Synthese der β -Oxoalkylcarbamidsäureester (10) über die Alkoholyse von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden (9) sowie durch Amidierung der Chlorameisensäureestern (s.Gl.6.1) erfolgen.

6.1.1. Alkoholyse von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden

Es ist bekannt, daß die Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäureanilid (30) mit Alkoholen und Phenolen erst bei höherer Temperatur zu Carbanilsäureester¹⁷²⁾ führt, während die Aminolyse von 30 (vgl. Abschn. 7.1.2.) bereits bei Raumtemperatur die entsprechenden Harnstoffderivate liefert¹⁷²⁾.



Wie bereits in der Diplomarbeit berichtet, konnte Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a) wegen der für die Alkoholyse notwendigen Reaktionstemperatur weder mit Äthanol noch mit Cyclohexanol zu den entsprechenden Carbamidsäureestern umgesetzt werden¹⁸⁶⁾. Die Aufarbeitung der Reaktionslösungen beider Alkoholyseversuche lieferte neben der Ausgangsverbindung 9a auch das durch Cyclisierung des intermediär entstandenen α -Isocyanatoketons gebildete 5-Phenyl-oxazolon-(2) (13).

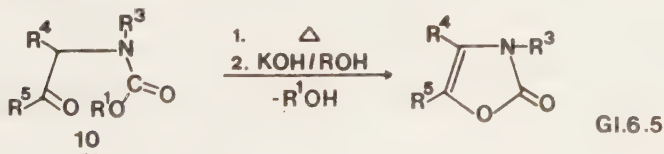


6.1.2. Amidierung von Chlorameisensäureestern mit α -Aminoketonen

Die α -Aminoketone 8a-8h (Abschn. 4) wurden mit Chlorameisensäureäthyl- und phenylester nach Gl. 6.1 leicht zu den entsprechenden β -Oxoalkylcarbamidsäureestern 10a-10p (Tab. 6.1) umgesetzt. Die Reaktion erfolgte analog zu der Synthese des N-Methylurethans¹⁷¹⁾ in einem II-Phasen-System (Wasser/Äther).

6.2. Cyclisierung der β -Oxoalkylcarbamidsäure-ester

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde über die Cyclisierung einiger N-arylsubstituierter β -Oxoalkylcarbamidsäure-ester (10) ($R^1=\text{Ät}$; $R^3, R^5=\text{Aryl}$; $R^4=\text{H, Aryl}$) berichtet^{3, 27, 30)}. Beim Erhitzen dieser Derivate 10 auf 180° ³⁾ bzw. bei ihrer Behandlung mit alkoholischer KOH in der Wärme^{3, 27, 30)} trat Cyclisierung zu den entsprechenden N-arylsubstituierten Oxazolon-(2) ein.

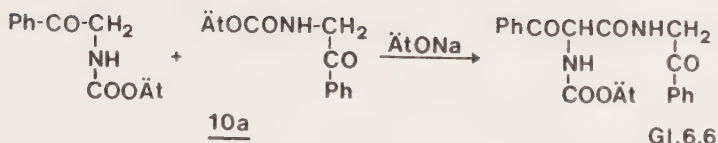


In der Folgezeit gelang die Cyclisierung zweier weiterer N-arylsubstituierter Derivate vom Typ 10 in kalter alkoholischer KOH zu ihren Oxazolon-(2)-derivaten²⁸⁾.

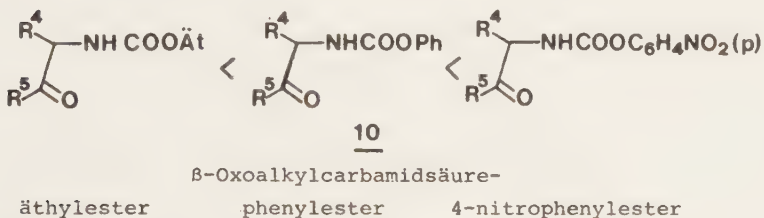
Die nach dem letztgenannten Verfahren versuchte Synthese von N-unsubstituierten Oxazolonen-(2) ($R^3=\text{H}$) aus den entsprechenden β -Oxoalkylcarbamidsäureestern (10) mit $R^1=\text{Ät}$; $R^3=\text{H}$ gelang dagegen nicht; so erfolgte beim Phenacylurethan (10a) an Stelle der intramolekularen Umesterung eine intermolekulare Esterkondensation⁴⁾.

Tab. 6.1 Prozentuale Ausbeuten und Schmelzpunkte der β -Oxoalkylcarbamidsäureester 10a-10p

CARBAMIDSÄUREESTER vom Typ <u>10</u>		
$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{N}(\text{R}^3)\text{CO}-\text{OR}^1 \end{array}$ <u>10</u>	Schmp., Ausbeute in %	
	$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	82-4,79 <u>10i</u>	52-3,80 ¹⁷⁶⁾ <u>10a</u>
$\begin{array}{c} \text{ClH}_4\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	134,97 <u>10k</u>	145-7,99 <u>10b</u>
$\begin{array}{c} (\text{MeO})_2\text{H}_3\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	107-9,35 <u>10l</u>	98,19 <u>10c</u>
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	96-7,95 <u>10m</u>	27-9,68 ²⁰¹⁾ <u>10d</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	105-7,73 <u>10n</u>	115-7,55 <u>10e</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{Me} - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{NHCO-O-} \end{array}$	72-4,41 <u>10o</u>	82-3,51 ¹⁸⁹⁾ <u>10f</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{N}(\text{Me})-\text{CO-O-} \end{array}$	-	181-3,54 ²⁰²⁾ <u>10g</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{N}(\text{Ph})-\text{CO-O-} \end{array}$	118-20,60 <u>10p</u>	64-6,66 ³⁾ <u>10h</u>

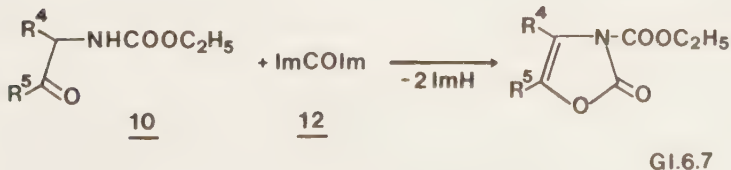


Der Ringschluß der von uns synthetisierten β -Oxoalkylcarbamidsäureester 10a-10p (s.Tab. 6.1) zu Oxazolonen-(2) sollte einmal durch Thermolyse erfolgen, da die thermische Dissoziation dieser Urethanderivate 10 wie folgt zunimmt¹⁸⁶⁾ (Weg Ba):



Weiterhin sollte geprüft werden, ob die Carbamidsäureäthylester 10b-10h durch Einwirkung von Basen zur Cyclisierung gebracht werden können (Weg Bb).

Schließlich sollten die Äthylurethane 10a-10f mit CDI (12) umgesetzt werden (Weg Bc), da N-monosubst. α -Aminoketone wie N-Methyl-phenacylamin (8g) und Phenacylanilid (8h) mit 12 über ihre Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide zu Oxazolonen-(2) reagierten.



6.2.1. Cyclisierung der β -Oxoalkylcarbamidsäure-
ester nach bekannten Verfahren

Weg Ba Erhitzen der Urethane 10a-10p über ihren Schmelzpunkt

Das Erhitzen der β -Oxoalkylcarbamidsäureester 10a-10p ohne Lösungsmittel wurde in einem Kugelrohrföfen bei Normaldruck vorgenommen. Die Carbamidsäureäthylester 10a-10h liessen sich zum größten Teil destillieren. Die jeweiligen Destillationsrückstände bestanden in den meisten Fällen aus Verharzungen. Lediglich beim N-Desyl- (10e) und N-Phenyl-N-phenacyl-carbamidsäureäthylester (10h) fanden sich die entsprechenden Oxazolone-(2) 18 und 24³⁾. Die Phenylester 10i-10p spalteten dagegen immer Phenol ab, wobei sich die Schmelze braun färbte. Sämtliche Rückstände enthielten neben Verharzungen auch die jeweiligen Urethane 10 und Oxazolone-(2). Allerdings lagen die Ausbeuten an Oxazolonen-(2) unter 10%. Diese Versuchsergebnisse bestätigen die in der Diplomarbeit festgestellte Spaltungstendenz der β -Oxoalkylcarbamidsäureester (10). Als Synthese für Oxazolone-(2) ist diese Methode weniger geeignet als die Thermolyse der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9).

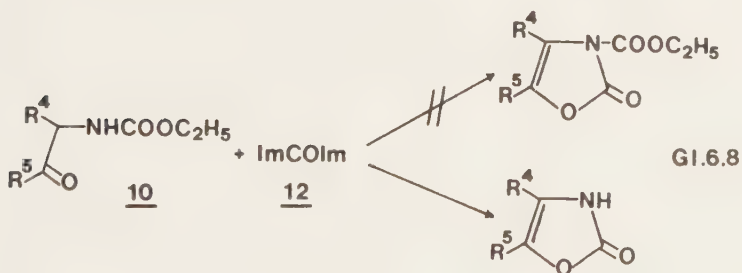
Weg Bb Cyclisierung der Urethane durch Einwirkung von Basen

Die Cyclisierung der Äthylurethane 10a-10g in äthanolischer KOH in der Kälte lieferte lediglich beim N-Desylcarbamidsäureäthylester (10e) das entsprechende Oxazolonderivat 18, das in 24%iger Ausbeute isoliert werden konnte. Die Cyclisierung von 10h in alkoholischer KOH wurde bereits beschrieben³⁾. Bei den restlichen Äthylurethanen 10a-10d, 10f und 10g erfolgte durch die KOH Verseifung zu den jeweiligen α -Aminoketonen.

6.2.2. Umsetzung von β -Oxoalkylcarbamidsäure-
äthylestern mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol

Die Reaktion der N-monosubstituierten Äthylurethane 10a-10f mit CDI (12) wurde zunächst mit Phenacylurethan (10a) in THF bei 0° und anschließend in Dioxan unter Rückfluß durchgeführt. An Stelle des erwarteten 3-Äthoxy-carbonyl-5-phenyl-oxazolons-(2) (28) - das als Vergleichs-substanz auch aus 5-Phenyl-oxazolons-(2) (13) und Chlor-ameisensäureäthylester hergestellt wurde - fanden wir in quantitativer Ausbeute das N-unsubstituierte Oxazolons-(2) 13.

Auch die analog ausgeführte Reaktion mit 4-Chlorphenacyl-carbamidsäureäthylester (10b) sowie die mit α -Phenyl-acetonyl-carbamidsäureäthylester (10f) führte zu den entsprechenden N-unsubstituierten Oxazolonen-(2) 15 und 19. Die restlichen Äthyl-urethanderivate 10c-10e konnten mit 12 seltsamerweise nicht im gewünschten Sinne umgesetzt werden.



6.3. Reaktionsverlauf nach B

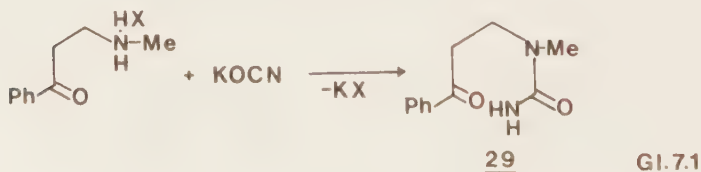
Über den Mechanismus der Cyclisierung von β -Oxoalkyl-carbamidsäureestern (10) in der Hitze ohne Lösungs-mittel gilt das in Abschn. 5.3 Gesagte. Auch hier läßt sich nicht eindeutig klären, ob die Cyclisierung über das α -Isocyanatoketon verläuft, da die Cyclisierung des N-Phenyl-N-phenacyl-carbamidsäureäthylesters (10h)

ebenfalls zum entsprechenden Oxazolonderivat 24 führte³⁾, wo eine intermediäre Spaltung in α -Isocyanatoketon ausgeschlossen ist.

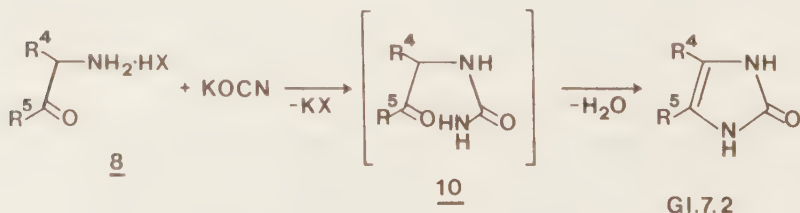
7. Untersuchung des Reaktionsweges C

7.1. Synthesen von β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten

Es ist bekannt, daß β -Aminoketone mit KOCN zu den entsprechenden γ -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (29) reagieren, die durch gelindes Erwärmen in saurer oder alkalischer Lösung zu 2-Oxo-pyrimidinderivaten cyclisieren¹⁹¹⁻¹⁹³⁾.

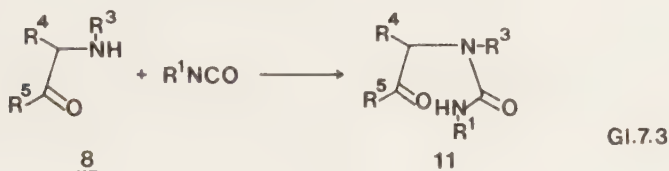


Die Umsetzungen von α -Aminoketonen mit KOCN führen dagegen meist über die intermediär gebildeten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) (Gl. 7.2, $\text{R}^1=\text{H}$) direkt zu den Cyclisierungsprodukten, den Imidazolonen-(2)⁵⁸⁾.



Die u.W. bisher isolierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) (Gl. 7.3., $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{Aryl}$ und $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{Aryl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ und $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^5 = \text{Aryl}$, $\text{R}^4 = \text{H}$) wurden 1902 und 1912

aus mehrfach arylsubstituierten α -Aminoketonen und Phenylisocyanat^{86,92)} hergestellt.



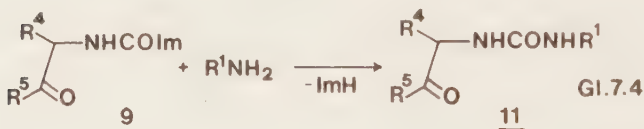
1937 wurde zwar die Synthese eines N-monosubstituierten Harnstoffderivats (11) (mit R^5 =Phenyl, R^4 = Benzyl und R^3 =Methyl) durch saure Hydrolyse eines α -Cyanoamino-ketons beschrieben¹⁹⁴⁾, jedoch vermuten wir, daß es sich hierbei um das Cyclisierungsprodukt des entsprechenden Imidazolons-(2) handelt. Die angegebenen Hydrolysebedingungen (10%ige Schwefelsäure, Siedehitze) lassen u.E. die Isolierung eines β -Oxoalkyl-harnstoffderivats vom Typ 11 nicht zu. Zur Klärung des Sachverhaltes werden wir im Anschluß an diese Arbeit eine Überprüfung der obigen Reaktion vornehmen^{*)}.

Mitte 1973 ist in einer Patentschrift über die Isolierung weiterer Derivate von 11 berichtet worden⁸⁸⁾, experimentelle Einzelheiten fehlen.

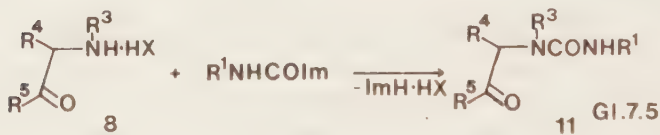
Mit Hilfe des Weges C sollte versucht werden, weitere Derivate von 11 zu isolieren und anschließend zu cyclisieren. Die Synthese von β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11) sollte auf drei Wegen (C1,C2 bzw. C3) erfolgen.

^{*)} Bei den im Beilstein-III. Ergänzungswerk¹⁹⁵⁾ angegebenen Phenacyl-harnstoffderivaten handelt es sich um Phenacetyl-harnstoffderivate¹⁹⁶⁾.

C1) Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamiden (9) (mit R³=H) mit prim. Aminen



C2) Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäureamiden primärer Amine mit α-Aminoketonen (8)

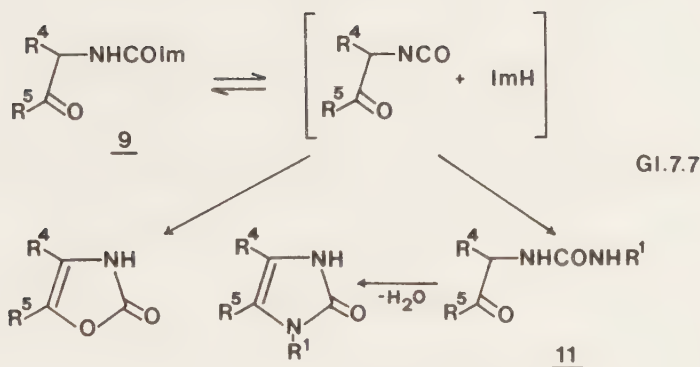


C3) Umsetzung von Isocyanaten mit α-Aminoketonen (8)

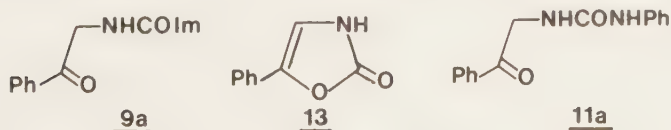


7.1.2 Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamiden (Weg C1)

Kapitel 5.3.2. bestätigte die Dissoziation von 9 mit R³=H in Isocyanat und Imidazol. Wegen der leichten Cyclisierbarkeit dieser Isocyanate konnten lediglich die entsprechenden Oxazolone-(2) gefaßt werden. Es war noch zu klären, ob die intermediär gebildeten α-Isocyanatoketone mit Aminen unter Bildung von Harnstoffderivaten vom Typ 11 bzw. Imidazolonen-(2) abgefangen werden können.



Der folgende Aminolyseversuch wurde mit Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a) und Anilin durchgeführt, da Derivate von 11 mit $\text{R}^5, \text{R}^1 = \text{Aryl}$ anscheinend nur eine geringfügige Cyclisierungstendenz aufweisen^{30,86}). Die Reaktion wurde in absol. THF bei Raumtemperatur durchgeführt, um die Cyclisierung des α -Isocyanatoketons bzw. des evt. anfallenden β -Oxoalkyl-harnstoffderivats 11a zurückzudrängen. Der Verlauf der Aminolyse wurde über 24 Stunden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 12 Stunden traten im DC neben 9a das Oxazonon-(2) 13 sowie N-Phenyl-N'-phenacyl-harnstoff (11a) auf.



Da nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur im DC keine Änderung erkennbar war, wurde die Reaktionslösung zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Das angefertigte DC dieser Lösung zeigte neben der Ausgangsverbindung 9a auch die vorhin erwähnten Verbindungen 11a und 13.

Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und die Lösung aufgearbeitet. Die Ausbeute an 11a betrug 24 %.

Aus diesem Aminolyseversuch läßt sich folgendes ableiten:

1. Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) reagieren mit Aminen unter milden Bedingungen zu β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11).
2. Als Konkurrenzreaktion tritt die Cyclisierung des intermediär gebildeten α -Isocyanatoketons zum Oxazolone-(2)-derivat auf.

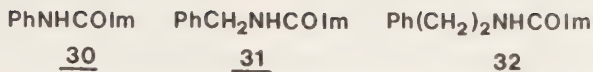
Die Aminolyse der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) (mit $R^3=H$) ist daher zur Synthese von 11 - wegen der Bildung der Oxazolone-(2), die die Ausbeute an 11 stark herabsetzen - wenig geeignet. Auch die relativ langen Reaktionszeiten sind ein Nachteil dieser Reaktion. Es erschien daher sinnvoll diese Versuchsreihe abzubrechen und Weg C2 zu versuchen.

7.1.3. Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäure-amiden primärer Amine mit α -Aminoketonen (Weg C2)

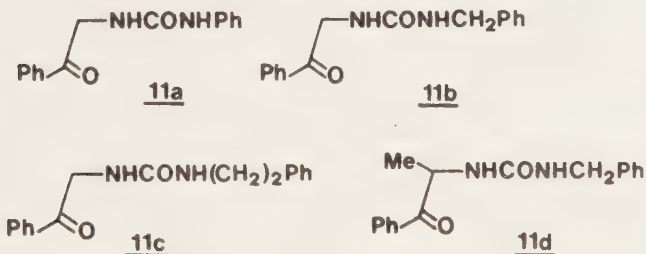
Es ist bekannt, daß die Imidazolide prim. Amine verkappte Isocyanate darstellen. Ihre Aminolyse führt zu Harnstoffderivaten und wird zweckmäßig in der Siedehitze - wegen der Verschiebung des Gleichgewichts $\text{Imidazolid} \rightleftharpoons \text{Isocyanat}$ und Imidazol auf die Seite des Isocyanats - vorgenommen¹⁷⁴⁾. Als Nebenprodukt fällt lediglich Imidazol an. Bei der Umsetzung dieser Imidazolide mit α -Aminoketonhydrosalzen erübrigt sich die Zugabe einer Base - um die Reaktion einzuleiten - da das durch Dissoziation gebildete Imidazol als Säurefänger wirkt.

Für diese Versuchsreihe wurden folgende Imidazol-N-carbonsäureamide, hergestellt nach bekannten Verfahren^{172,174)}, verwendet:

Imidazol-N-carbonsäure-anilid (30)¹⁷²⁾, -benzylamid (31)²¹⁸⁾ und das bisher unbekannte Imidazol-N-carbonsäure- β -phenäthylamid (32).



Ihre Umsetzung mit Phenacylaminhydrosalz (8a) erfolgte in absol. THF in der Siedehitze im Molverhältnis 1 : 1. Die Aufarbeitung der Reaktionslösungen lieferte in allen Fällen die erwarteten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11a-11c.



Auch die Umsetzung von 31 mit α -Amino-propio-phenon-HX lieferte den N-Benzyl-N'- α -methylphenacyl-harnstoff (11d). Bei der Synthese des N-Benzyl-N'-phenacyl-harnstoffs (11b) wurde versuchsweise mit einem Imidazol-Zusatz gearbeitet, um evt. eine Verkürzung der Reaktionszeit zu erreichen. Dies wirkte sich aber auf die Ausbeute an 11b wegen Harz- und Pyrazin-Bildung aus Phenacylamin (8a) negativ aus (vgl. Abschn. 5.1.). Während die Ausbeute an 11b nur 30 % betrug, gelang die Isolierung des N-Phenyl-N'-phenacyl-harnstoffs (11a) zu 100 %, die des N- β -Phenäthyl-N'-phenacyl-harnstoffs (11c) zu 79 % und die des Harnstoffderivats 11d zu 71 %.

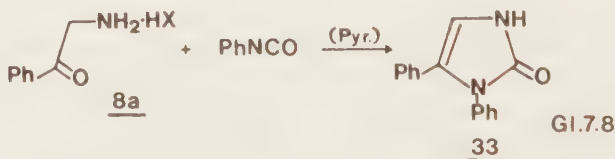
Nach diesen Versuchsergebnissen ist die Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäureamiden prim. Amine mit arom. α -Aminoketonen (bzw. deren Hydrosalzen) in der Siedehitze als Synthese für Harnstoffderivate 11 (mit $\text{R}^5=\text{Aryl}$; $\text{R}^4=\text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^3=\text{H}$; $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_x\text{C}_6\text{H}_5$, wobei $x=0,1,\dots$) geeignet, da die hergestellten Phenacylharnstoffderivate 11a-11d eine überraschend hohe Stabilität aufweisen. Ein Basenzusatz, um die Reaktion einzuleiten, erübrigt sich. Neben dem

ausfallenden Imidazolhydrosalz treten bei dieser Reaktion keinerlei Nebenprodukte auf, die die Ausbeute erniedrigen und die Aufarbeitung der Reaktionslösungen erschweren könnten.

7.1.4. Umsetzungen von Isocyanaten mit α -Aminoketonen (Weg C3)

Es sollte nun geprüft werden, ob Isocyanate direkt an Stelle der Imidazol-N-carbonsäureamide prim. Amine eingesetzt werden können.

Die Umsetzung von Phenacylaminhydrosalz (8a) mit Phenylisocyanat liefert in Pyridin in der Siedehitze das entsprechende Cyclisierungsprodukt, das 1.5-Diphenyl-imidazol-2(1H)-on (33)⁸⁷⁾.



Auch ihre Umsetzung in THF in der Siedehitze ohne Basenzusatz führte laut DC sofort zu 33.

Während die Imidazol-N-carbonsäureamide prim. Amine 30-32 mit 8a in der Siedehitze umgesetzt wurden, wurden die nun folgenden Reaktionen (Gl. 7.6) - wegen der ausreichenden Reaktivität der Isocyanate und um die Cyclisierung der entstehenden β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) zu Imidazolonen zu verhindern - bei 0° durchgeführt.

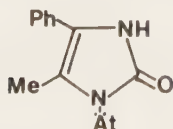
Um eine billige Synthese zu entwickeln, wurde weiterhin das Lösungsmittel sowie die für die Reaktion notwendige Base variiert. Als inertes Lösungsmittel bot sich neben THF Aceton an; als Säurefänger wurden die Basen Imidazol, Pyridin und Triäthylamin verwendet. Die Komponenten α -Aminoketonhydrosalz, Phenylisocyanat und Amin wurden

bei diesen Versuchen im Molverhältnis 1 : 1,2 : 2 eingesetzt, wobei die beiden erstgenannten Verbindungen in dem jeweiligen Lösungsmittel bei 0° vorgelegt und mit dem betreffenden Amin, gelöst im gleichen Lösungsmittel, tropfenweise versetzt wurden. Nach zwei Stunden Rühren waren die Umsetzungen beendet. In allen Fällen konnte der N-Phenyl-N'-phenacyl-harnstoff (11a) praktisch quantitativ isoliert werden.

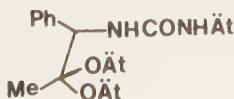
Nach diesem Versuchsergebnis erfolgte die Synthese der in Tab. 7.1 abgebildeten α -Aminoketone 8a-8h mit Phenyl- und Äthylisocyanat in Aceton unter Zusatz von Triäthylamin.

Diese Reaktion (Gl. 7.6) erwies sich demnach für die Herstellung von β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten 11 als geeignet. Lediglich die Umsetzung des Phenacylanilids (8h) mit Äthylisocyanat zum Harnstoffderivat 11t konnte - auch in der Siedehitze - nicht erreicht werden. Wir führen dies auf die geringe Basizität des α -Aminoketons 8h zurück.

Die Isolierung der β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11o, 11p und 11r erwies sich im Gegensatz zu der bei den restlichen Derivaten 11a, 11e-11n, 11q und 11s als schwierig. So fiel der N-Äthyl-N'- α -phenyl-acetonyl-harnstoff (11p) bei der Synthese ölig an und cyclisierte innerhalb von 24 Stunden zum entsprechenden Imidazolinderivat 34. Alle Versuche 11p in reiner Form zu gewinnen, scheiterten an der eintretenden Cyclisierung. Die Umsetzung des Diäthylketals vom α -Amino- α -phenyl-acetons (8f) mit Äthylisocyanat führte dagegen zu dem stabilen Diäthylketal 35 des Harnstoffderivats 11p. Ähnliche Umsetzungen sind bereits in der Literatur beschrieben worden^{14,15,58}).



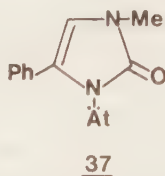
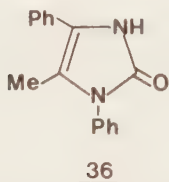
34



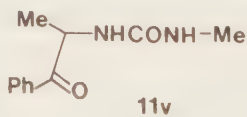
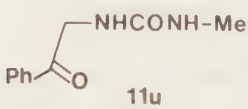
35

Der kristalline N-Phenyl-N'- α -phenyl-acetonyl-harnstoff (11o) konnte zwar isoliert werden, jedoch erwies sich

seine Reinigung als schwierig, da im DC nach jeder Umfällung auch das entsprechende Imidazolonderivat 36¹³⁴⁾ zu erkennen war. 36 löst sich aber gut in Aceton, so daß die Reinigung von 11o durch Waschen mit diesem Lösungsmittel erreicht werden konnte. Die Cyclisierung zum Imidazolonderivat 37 trat auch beim N-Äthyl-N'-methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11r) auf, obwohl er in reiner



Form gewonnen werden konnte. Innerhalb von zwei Tagen verwandelte sich 11r in ein rotbraunes Öl, dessen DC ebenfalls das Imidazolonderivat 37 erkennen ließ. Neben den in Tab. 7.1 aufgeführten β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11) wurde für die pharmakologische Untersuchung von 1-Methyl-imidazolonderivaten auch der N-Methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11u) und der N-Methyl-N'- α -methylphenacyl-harnstoff (11v) aus den entsprechenden α -Aminoketonen 8a und 8d und Methylisocyanat hergestellt.

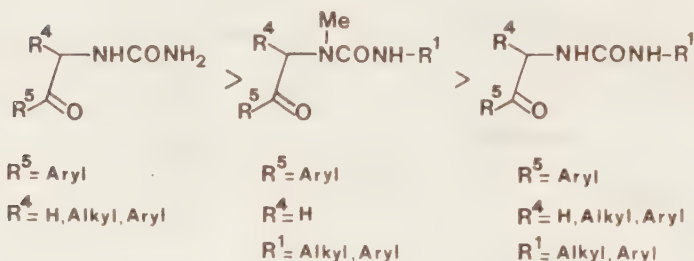


Die Cyclisierung der β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) wird nach dieser Versuchsreihe unter Berücksichtigung des bekannten N,N'-Diphenyl-N'- α -phenylphenacyl-harnstoffs⁸⁶⁾ sowie der nicht isolierbaren monosubstituierten Derivate von 11 mit $R^1=H$ ⁵⁸⁾ durch die jeweiligen Substituenten R^5 , R^3 und R^1 besonders beeinflusst.

Tab. 7.1 Schmelzpunkte und prozentuale Ausbeuten
einiger β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11)

HARNSTOFFDERIVATE vom Typ <u>11</u>		
$\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5-C(=O)-CH_2-N(R^3)CONHR^1 \end{array}$ <u>11</u>	Schmp., Ausbeute in %	
	$R^1=C_6H_5$	$R^1=C_2H_5$
$\begin{array}{c} \text{NH-CO-NH-} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \end{array}$	176-7,80 <u>11a</u>	135-7,44 <u>11e</u>
$\begin{array}{c} \text{NH-CO-NH-} \\ \\ \text{ClH}_4\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \end{array}$	216-8,69 <u>11f</u>	190-3,71 <u>11g</u>
$\begin{array}{c} \text{NH-CO-NH-} \\ \\ (\text{MeO})_2\text{H}_3\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \end{array}$	197-9,54 <u>11h</u>	153-5,41 <u>11i</u>
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-NH-CO-NH-} \end{array}$	151-3,25 <u>11k</u>	180-2,27 <u>11l</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-NH-CO-NH-} \end{array}$	190-2,82 ⁹²⁾ <u>11m</u>	191-3,71 <u>11n</u>
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \\ \text{Me-C(=O)-CH}_2\text{-NH-CO-NH-} \end{array}$	170-2,37 <u>11o</u>	- <u>11p</u>
$\begin{array}{c} \text{N(Me)-CO-NH-} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \end{array}$	148-50,73 <u>11q</u>	105-6,23 <u>11r</u>
$\begin{array}{c} \text{N(Ph)-CO-NH-} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \end{array}$	155,63 <u>11s</u>	- <u>11t</u>

So ergab sich bei den Phenacylharnstoffderivaten (11) mit $R^5 = \text{Aryl}$, $R^3 = \text{H, Me}$ und $R^1 = \text{H, Alkyl und Phenyl}$ eine Abnahme der Cyclisierungstendenz wie folgt:

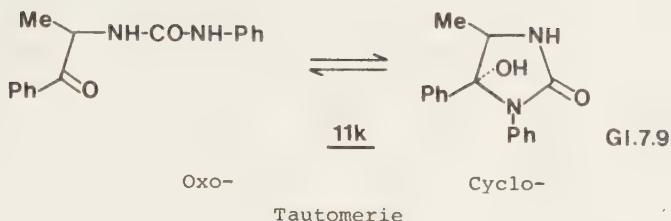


Ist R^1 statt eines Wasserstoffatoms ein Alkyl- oder Arylrest, so wird die Cyclisierung derart zurückgedrängt, daß die Isolierung der Harnstoffderivate möglich wird, wobei der Einfluß des Substituenten R^4 (mit H, Alkyl und Aryl) sekundär ist.

Die N-Alkyl-phenacylharnstoffderivate mit $R^3 = \text{Alkyl}$ nehmen eine Mittelstellung ein, die zwar ihre Isolierung zuläßt jedoch die Haltbarkeit dieser Derivate über einen längeren Zeitraum verhindert.

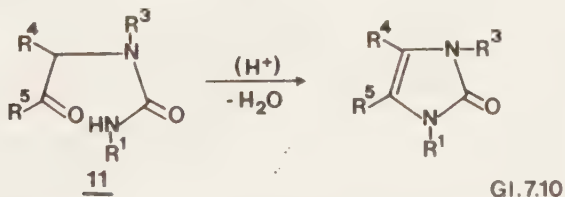
Von den β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten 11o und 11p mit $R^5 = \text{Me}$ (Acetonyl-harnstoffderivate) zeigt lediglich 11o ($R^1 = \text{Phenyl}$) eine noch für seine Isolierung ausreichende Stabilität. Das entsprechende Äthylderivat 11p ist zwar noch faßbar, läßt sich jedoch wegen der leicht eintretenden Cyclisierung nicht mehr in reiner Form gewinnen.

Die Mehrzahl der synthetisierten Harnstoffderivate des Typs 11 liegen nach ihren IR-Spektren (Abschn. 8.1.1.) und NMR-Spektren (Abschn. 8.2.1.) in der Oxo-Form vor. Einige Derivate des Typs 11 wie z.B. der N-Phenyl-N'- α -methylphenacyl-harnstoff 11k (Tab. 7.1) lassen nach ihren NMR-Spektren eine Oxo- Cyclo-Tautomerie vermuten (Abschn. 8.2.1.).



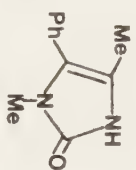
7.2. Cyclisierung der β -Oxoalkylharnstoffderivate

Die intramolekulare Kondensation der in der Literatur beschriebenen β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) wurde in alkoholischer HCl- oder H_2SO_4 -Lösung in der Wärme durchgeführt^{86,88}).

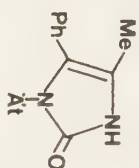


In Analogie zu der Cyclisierung der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) (Abschn. 5.2.) wurden die von uns synthetisierten Imidazolone-(2) 33, 34 und 36-53 (Tab. 7.2 und 7.3) durch Schmelzen der entsprechenden Harnstoffderivate 11a-11s, 11u und 11v erhalten. Der Beginn der Kondensation ist an der eintretenden Blasenbildung - Wasseraustritt - zu erkennen und ist meist nach 15-30 Minuten beendet.

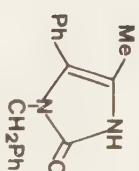
Die abgekühlte Schmelze besteht größtenteils aus dem Cyclisierungsprodukt, das durch Umkristallisation analysenrein gewonnen werden kann. Lediglich die Isolierung des 1-Methyl-3-äthyl-4-phenyl-imidazolons-(2) (37) erfolgte wegen der hygroskopischen Eigenschaften einiger



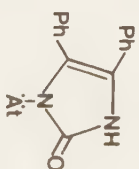
47 (164-6, 61)



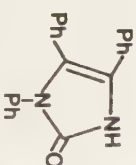
48 (144-6, 50)



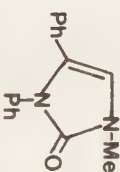
49⁽³⁴⁾ (160-5, 19)



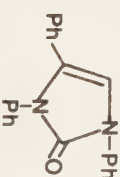
50⁽¹¹¹⁾ (260-5, 10)



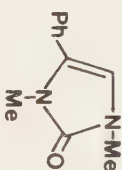
51⁽¹⁴⁷⁾ (310-3, 28)



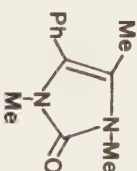
52⁽³³⁾ (128-30, 45)



53⁽³⁰⁾ (164-7, 88)



54⁽¹²⁸⁾ (88-90, 35)

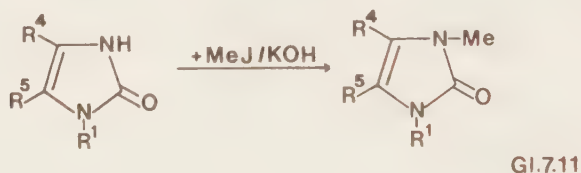


55 (-, 33)

1.3-Dialkyl-4-phenyl-imidazolone-(2) auf anderem Wege.

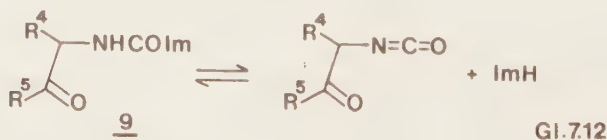
Das Diäthylketal 35 des N-Äthyl-N'-α-phenyl-acetonharnstoffs (11p) cyclisierte spontan in wässriger HCl-Lösung zum Imidazolone-(2) 34.

Für die pharmakologische Untersuchung wurden zwei weitere 1.3-Dialkyl-imidazolonderivate, nämlich 54¹²⁷⁾ und 55 durch Methylierung von 1-Methyl-5-phenyl-imidazolone-(2) (38) und 1.4-Dimethyl-5-phenyl-imidazolone-(2) (47) mit Methyljodid/KOH in Aceton synthetisiert.



7.3. Reaktionsverlauf nach C

Die Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamiden (9) (mit R³=H) mit prim. Aminen führte neben dem zu erwarteten β-Oxoalkyl-harnstoffderivat (11) auch zum entsprechenden Oxazolone-(2). Die Bildung beider Verbindungsklassen verläuft unter den angegebenen Aminolysebedingungen (24 Stunden, Raumtemperatur) wahrscheinlich über das intermediär auftretende α-Isocyanatoketon (Weg C1; vgl. Abschn. 5.3. und 5.3.2.).

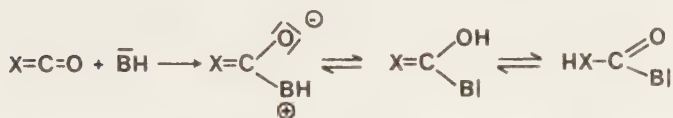


Die Bildung von Harnstoffderivaten bei der Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäureamiden prim. Amine wurde ebenfalls über das durch Dissoziation entstandene Isocyanat angenommen¹⁷⁴⁾.



Gl.7.13

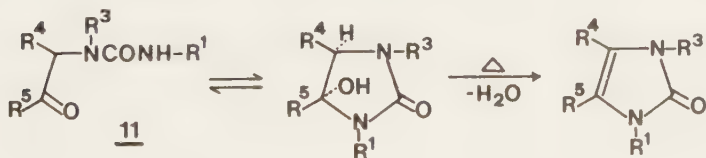
Der weitere Reaktionsverlauf zu 11 entspricht der Addition von Basen an Carbonylverbindungen mit kumulierten Doppelbindungen¹⁹⁷⁾.



Gl.7.14

X = -NR ; BH⁻ = α-Aminoketon

Die intramolekulare Cyclisierung der β-Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) zu Imidazolonen-(2) verläuft vermutlich über die in Abschn. 7.1. erwähnte Oxo-Cyclo-Tautomerie mit nachfolgender Wasserabspaltung.



Gl.7.15

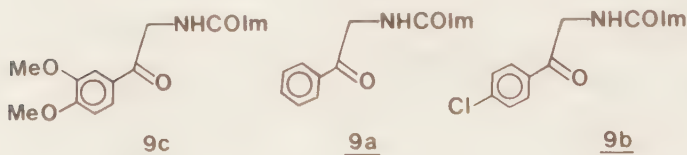
8. Spektren

8.1. IR-Spektren

8.1.1 IR-Spektren der β -Oxoalkylderivate

Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide

Die Spektren der KBr-Preßlinge von 9a-9c und 9g sind in den Abb. 8.1-8.4 dargestellt. Ein Vergleich der Imidazolidine 9a-9c (N-unsubstituiert) im Bereich von $2500-3500\text{ cm}^{-1}$ zeigt deutliche Unterschiede. So tritt bei 9c eine Gruppe intensiver Banden auf, die ebenfalls bei den Imidazolidinen aus prim. Aminen beobachtet und auf starke zwischenmolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Amid-NH und den Stickstoffatomen der Imidazolringe eines benachbarten Azolids ($-\text{NH}\cdots\text{N}$) zurückgeführt wurde¹⁸⁸). Diese Art der Wasserstoffbrückenbindung ist bei 9a nur noch im geringen Maß und bei 9b nicht mehr vorhanden. 9a zeigt eine NH-Valenzschwingungsbande und im Spektrum von 9b (Abb. 8.2) treten die für sek. Amide charakteristischen zwei NH-Banden auf (intermolekulare $\text{NH}\cdots\text{CO}$ -Wasserstoffbrücken).



Beim Imidazol-N-carbonsäure-methyl-phenacylamid (9g) enthält der Frequenzbereich von $2500-3500\text{ cm}^{-1}$ auf Grund der fehlenden NH-Gruppe nur die Valenzschwingungsbanden der aromatischen und aliphatischen CH-gruppen - neben der durch Feuchtigkeit des KBr bedingten breiten Bande.

Im Gebiet der Carbonylabsorptionen treten bei den β -Oxoalkylderivaten vom Typ 9 normalerweise zwei Banden auf, die der Carbonylgruppe in Nachbarschaft zum Imidazolylrest und der Carbonylgruppe des Ketons zuzuschreiben

sind. In den Spektren von 9a und 9b liegen jedoch diese Carbonylbanden so dicht beieinander, daß die des Imidazolid nur als Schulter der Carbonylbande des Ketons zu erkennen ist.

Die Carbonamid-Carbonylbanden (N-monosubstituierter Derivate von 9) liegen generell bei höheren Wellenzahlen als jene der Keto-Carbonylbanden - hervorgerufen durch den Elektronensog der Imidazolyreste¹⁸⁸⁾. Beim N-alkyl-substituiertem Imidazolid 9g tritt das Carbonylgruppensignal von -CO-Im in dem für sek. Amide charakteristischen Bereich 1630-1680 cm⁻¹ 188) auf.

Die Lage der Carbonylbande der zum Imidazolyrest benachbarten Carbonylgruppe ist in den Lösungsmittelspektren gegenüber den Spektren der Festsubstanzen geringfügig nach höheren Wellenzahlen verschoben (s.Tab. 8.1). Dies

Tab. 8.1 Carbonyl-Banden der Imidazol-N-carbonsäure-B-oxoalkylamide 9a-9c und 9g in KBr und CHCl₃

Substanz	$\nu_{\text{CO}_{\text{Keton}}}$ in cm ⁻¹		$\nu_{\text{CO}_{\text{Azolid}}}$ in cm ⁻¹	
	KBr	CHCl ₃	KBr	CHCl ₃
<u>9a</u>	1685	1685	1705/1722 ^{*)}	1720
<u>9b</u>	1677	1685	1705/1722 ^{*)}	1720
<u>9c</u>	1675	1675	1720	1720
<u>9g</u>	1690	1690	1670	verdeckt
^{*)} Schulter				

wurde bei der IR-spektroskopischen Untersuchung der Imidazol-N-carbonsäureamide prim. Amine ebenfalls beobachtet und mit dem Fehlen der NH...O=C-Wasserstoffbrückenbindung in Verbindung gebracht¹⁸⁸⁾.

Die Dissoziation der Imidazolide unter Bildung von Isocyanaten wird auf ihre im IR-Spektrum erkennbaren, gut ausgeprägten NH...N-Wasserstoffbrücken zurückgeführt¹⁷⁴⁾. Bemerkenswert ist, daß die Imidazol-N-car-

bonsäure- β -oxoalkylamide 9a und 9b über die entsprechenden α -Isocyanatoketone cyclisieren, obwohl in ihren KBr-spektren nur geringfügige Wasserstoffbrückenbindungen (Abb. 8.1 und 8.2) zu erkennen sind.

β -oxoalkyl-carbamidsäureester

β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10) (s. Abb. 8.5) zeigen im IR-Spektrum eine intensive NH-Bande im Frequenzbereich $3300-3400\text{ cm}^{-1}$. Im Gebiet $1650-1750\text{ cm}^{-1}$ treten bei dieser Verbindungsklasse ebenfalls zwei Carbonylabsorptionen auf, die auf Grund ihrer unterschiedlichen Lage eindeutig der Carbonylgruppe des Ketons bzw. des Urethans zugeordnet werden können.

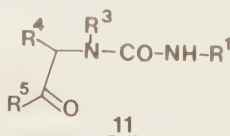
ν_{CO}	$1660-1710\text{ cm}^{-1}$	(Keton) ¹⁹⁸⁾
ν_{CO}	$1690-1745\text{ cm}^{-1}$	(Urethan) ¹⁹⁸⁾

β -Oxoalkyl-harnstoffderivate

In den IR-Spektren der Harnstoffderivate vom Typ 11 treten charakteristische Absorptionen im Frequenz-Bereich $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ und $1530-1710\text{ cm}^{-1}$ auf, und zwar sind normalerweise drei deutlich voneinander getrennte Carbonylabsorptionen zu erkennen (Abb. 8.6),

ν_{CO}	1690 cm^{-1}	(Keton)
$\nu_{\text{Amid I}}$	1660 cm^{-1}	(Harnstoff)
$\nu_{\text{Amid II}}$	1560 cm^{-1}	(Harnstoff)

die für die offenkettige Struktur der β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) charakteristisch sind (s.a. Abschn. 8.2.1).



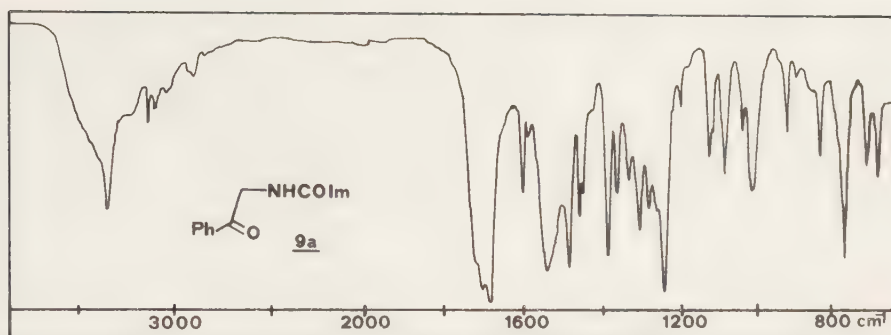


Abb. 8.1 IR-Spektrum vom Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (**9a**) (KBr)

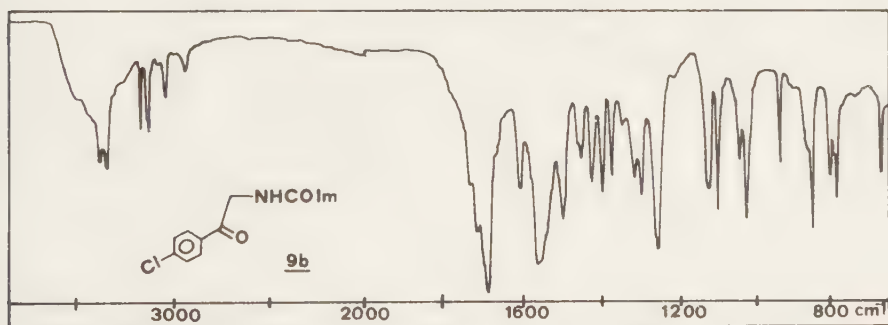


Abb. 8.2 IR-Spektrum vom Imidazol-N-carbonsäure-4-chlorphenacylamid (**9b**) (KBr)

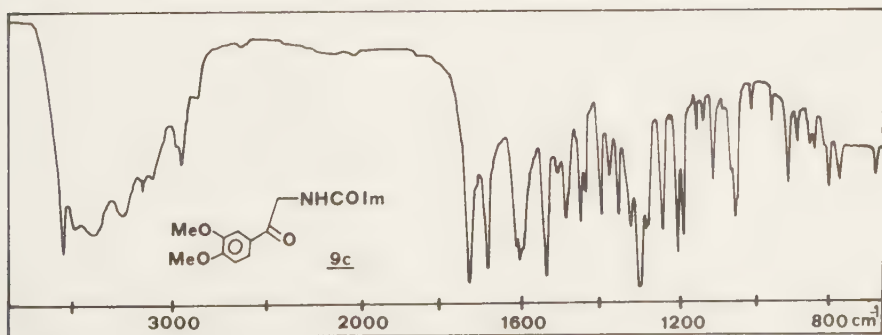


Abb. 8.3 IR-Spektrum vom Imidazol-N-carbonsäure-3.4-di-methoxyphenacylamid (**9c**) (KBr)

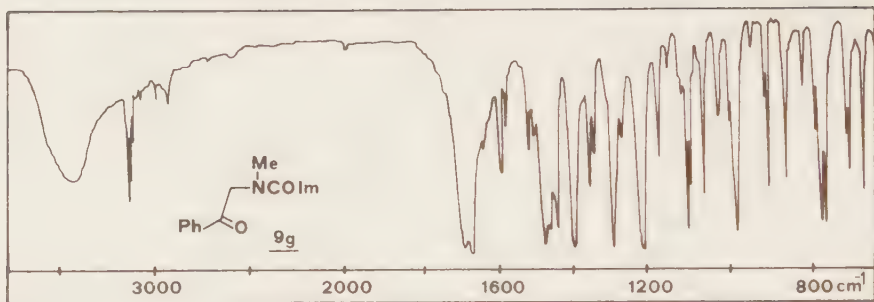


Abb. 8.4 IR-Spektrum vom Imidazol-N-carbonsäure-methylphenyl-
acylamid (9g) (KBr)

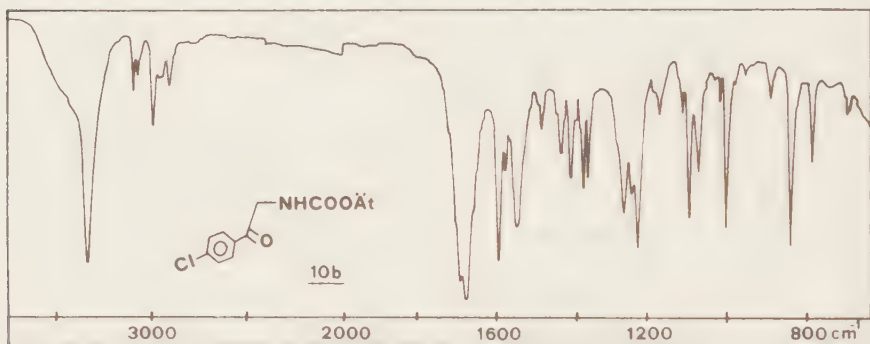


Abb. 8.5 IR-Spektrum vom N-4-Chlorphenacylcarbamidsäure-
äthylester (10b) (KBr)

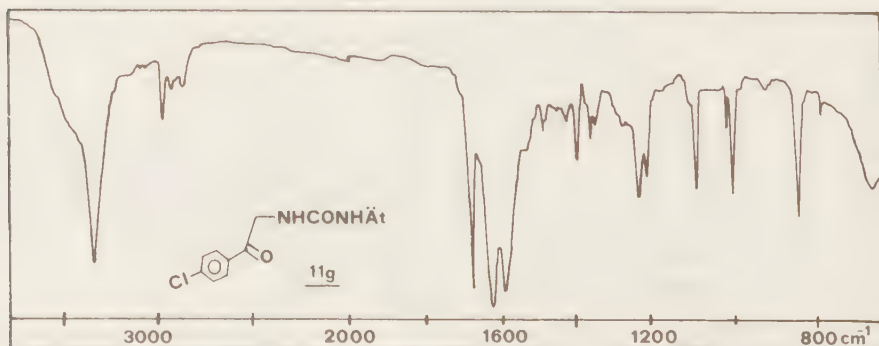


Abb. 8.6 IR-Spektrum vom N-Äthyl-N'-4-chlorphenacyl-
harnstoff (11g) (KBr)

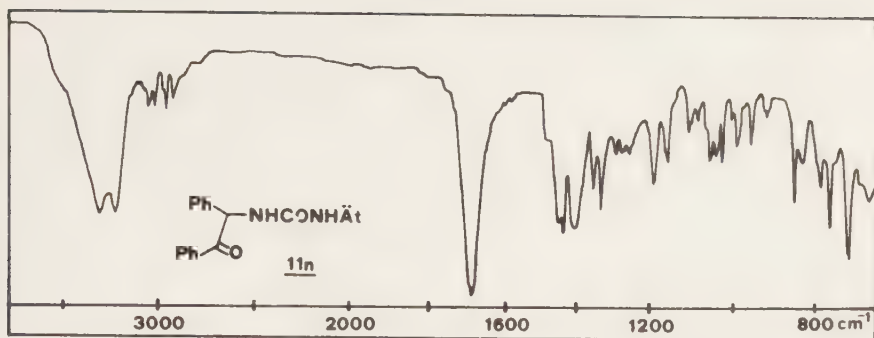


Abb. 8.7 IR-Spektrum vom N-Äthyl-N'-desyl-harnstoff (11n) (KBr)

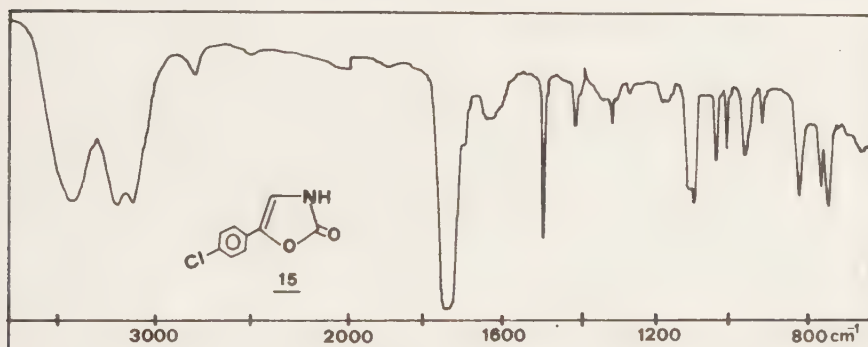


Abb. 8.8 IR-Spektrum vom 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolon-(2) (15) (KBr)

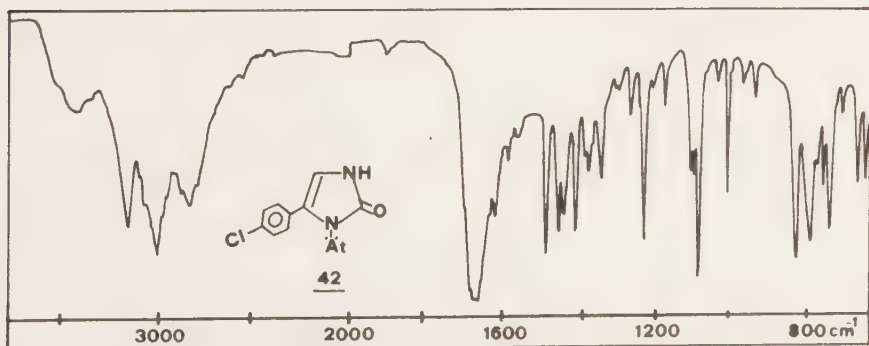
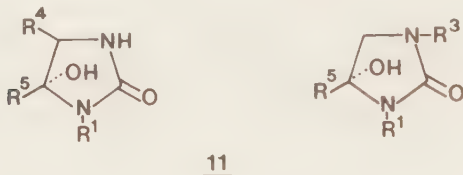
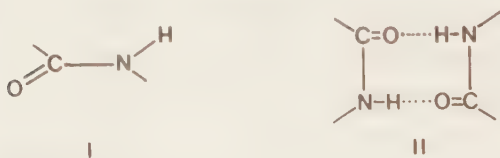


Abb. 8.9 IR-Spektrum vom 1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolon-(2) (42) (KBr)

Bei den N- α -methyl(phenyl)-phenacyl-harnstoffderivaten 11d, 11l-11n (Ausnahme: N- α -methylphenacyl-N'-phenyl-harnstoff (11k) ; 2 CO-Banden) und dem N-Methyl-N'-phenyl-N-phenacyl-harnstoff (11q) findet sich jedoch eine einzige starke Carbonylabsorption um 1700 cm^{-1} (Abb. 8.7). Wir schließen daraus, daß die β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11d, 11l-11n und 11q im festen Zustand in ihrer Cyclo-Form vorliegen (s.a. Abschn. 8.2.1.).



Die Absorptionen im Bereich oberhalb 3000 cm^{-1} können bei den durch die beiden Carbonylbanden charakterisierten offenkettigen β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11) eindeutig den NH-Valenzschwingungen zugeordnet werden. Das Auftreten zweier NH-Banden wird den Formen I und II zugeschrieben und ist bereits vielfach bei den NH-Absorptionen der Amide beobachtet worden¹⁹⁸⁾.

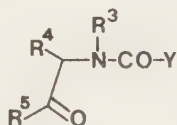


Für das Auftreten der NH-Bande II bei niedriger Frequenz ist demnach eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung verantwortlich.

Die evt. in der Cyclo-Form (5-Hydroxy-imidazolidone-(2)) vorliegenden β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11d, 11l-11n und 11q - charakterisiert durch eine CO-Bande um 1700 cm^{-1} und dem Fehlen der Amid II-Bande bei 1560 cm^{-1} - sollten im oberen Frequenzbereich neben der NH-Absorption auch eine OH-Bande zeigen. Auf eine eindeutige Zuordnung der bei diesen Derivaten auftretenden Banden oberhalb 3000 cm^{-1}

wurde wegen des unterschiedlichen Charakters der OH-Bande¹⁹⁸⁾ verzichtet.

Zusammenfassend ist über die offenkettigen β -Oxoalkyl-derivate der Struktur



mit $Y = \text{Im}$, OR^1 und NHR^1

folgendes zu sagen.

Ihre IR-Spektren zeigen drei charakteristische Absorptionen (NH- , CO_{Keton} - und Amid I-Bande).

Die Keto-Carbonylbande tritt bei diesen Derivaten - unabhängig vom Rest Y - bei der gleichen Frequenz wie die Carbonylbande der Ausgangsverbindung (α -Aminoketon) auf. Die Spektren der β -Oxoalkyl-derivate 9, 10 und 11 unterscheiden sich jedoch in der Art ihrer NH-Absorptionen

$Y = \text{Im}$	$\text{NH} \cdots \text{N}$ -Wasserstoffbrücken
$Y = \text{OR}^1$	keine Wasserstoffbrücken
$Y = \text{NHR}^1$	$\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ -Wasserstoffbrücken

sowie in der Lage der NH- und $-\text{CO-Y}$ -Absorption, so daß eine Banden-Zuordnung leicht möglich ist (s.Tab. 8.2).

Tab. 8.2 Charakteristische Absorptionsbanden der β -Oxoalkyl-derivate 9, 10 und 11

Derivat	$\nu_{\text{NH}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{CO (Keton)}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{COY}} \text{ cm}^{-1}$
<u>9</u>	2500 - 3500	1690	1710
<u>10</u>	3200 - 3500	1690	1720
<u>11</u>	3300 - 3400	1690	1660

Weiterhin geben die IR-Spektren der β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) in einigen Fällen Anhaltspunkte für die Existenz eines cyclischen Tautomeren (5-Hydroxyimidazolidon-(2)) im festen Zustand.

8.1.2. IR-Spektren der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2)

Oxazolone-(2)

Eine Diskussion der IR-Spektren der Oxazolone-(2) zur Bestimmung ihrer Struktur findet sich bei R.GOMPPER und H.HERLINGER¹¹⁶⁾. Sie geben für diese Verbindungsklasse folgende charakteristische Banden an:

ν_{NH}	3210 bzw. 3110 cm^{-1}	Amid I	1750 cm^{-1}
$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	1700 cm^{-1}	Amid III	1380 cm^{-1}

(Ausnahme: 4.5-Diphenyl-oxazolone-(2) ; Amid III 1302 cm^{-1})

Einen Überblick über die IR-Spektren der von uns untersuchten Oxazolone-(2) gibt Tab. 8.3.

Bei N-unsubstituierten Oxazolonen-(2) ist die Bande der NH-gruppe durch Assoziation im Bereich 2500-3300 cm^{-1} zum Teil mehrfach aufgespalten¹⁹⁹⁾. Dadurch werden die Valenzschwingungsbanden der in diesem Gebiet liegenden CH-gruppen verdeckt.

Bei N-substituierten Oxazolonen-(2) sind die Absorptionsbanden der aliphatischen, olefinischen sowie der aromatischen CH-Valenzschwingungsbanden klar zu erkennen. Die $\nu_{\text{CH}=\text{C}}$ liegt dabei im Bereich von 3115-3160 cm^{-1} , ist also verschoben; ihr Tabellenwert beträgt 3075-3095 cm^{-1} 198). Die Absorptionsbanden der $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ sowie ν_{CO} (Amid I) liegen in den von R.GOMPPER und H.HERLINGER¹¹⁶⁾ angegebenen Bereichen.

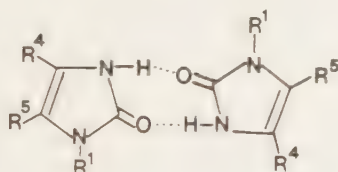
Alle von uns untersuchten Oxazolone-(2) zeigen eine Amid III-Bande um 1300 cm^{-1} von geringer bis mittlerer Intensität. Besonders eindeutig ist die Zuordnung bei vier Oxazolonen-(2), die lediglich Arylreste enthalten.

5-Phenyl-oxazolon-(2)	(13)
5-(4-Chlorphenyl)-oxazolon-(2)	(15)
4.5-Diphenyl-oxazolon-(2)	(18)
und 3.5-Diphenyl-oxazolon-(2)	(24)

Das IR-Spektrum des Oxazolons-(2) 15 ist in Abb. 8.8 dargestellt. Keines der alkygruppenfreien Oxazolone-(2) besitzt eine Bande um 1380 cm^{-1} . Diese tritt nur bei alkylsubstituierten Oxazolonen-(2) auf - und zwar im Bereich von $1350\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ mit stark schwankender Intensität, vermutlich zurückzuführen auf CH-Deformationsschwingungen.

Imidazolone-(2)

Diese Verbindungsklasse liegt nach IR-spektroskopischen Untersuchungen^{116,200)} - analog zu den Oxazolonen-(2) - in der Amid-Struktur vor¹¹⁶⁾ und ihre N-un- sowie N-mono-substituierten Vertreter bilden cyclische Dimere,



erkennbar an der für Azole charakteristischen breiten, aufgespaltenen NH-Bande zwischen $2500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$. Die Absorption bei 1680 cm^{-1} ist für die Amid-I-Bande von Imidazolonen-(2) charakteristisch¹¹⁶⁾.

Die IR-Spektren der von uns synthetisierten N-monosubstituierten Imidazolone-(2) zeigen im Wesentlichen die eben beschriebenen Absorptionen (Abb. 8.9).

Arylsubstituierte Imidazolone-(2) weisen im Gegensatz zu arylsubstituierten Oxazolonen-(2) eine in ihrer Intensität stark schwankende Bande zwischen $1360\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$, bei der es sich evt. um die Amid-III-Bande handelt.

8.2. NMR-Spektren

8.2.1. NMR-Spektren der β -Oxoalkyl-derivate

Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide

Die NMR-Spektren der in der vorliegenden Arbeit isolierten β -Oxoalkyl-derivate 9 erlauben eine eindeutige Strukturzuordnung. Neben dem NH-Proton (bei monosubstituierten Derivaten), den Methylenprotonen und den aromatischen Protonen der Ausgangsverbindungen treten im Bereich der Aromatenresonanz drei Signale der Imidazol-Protonen auf (Abb. 8.10).

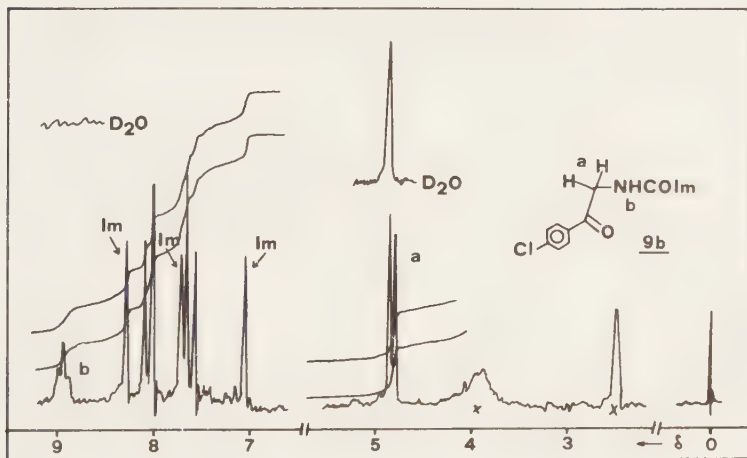


Abb. 8.10 NMR-Spektrum (100 MHz) des Imidazol-N-carbonsäure-4-chlorphenacylamids (9b) in DMSO- d_6 (TMS als innerer Standard)

Die bei $\delta = 4.85 \pm 0.03$ ppm erscheinenden Protonen entsprechen in ihrer chemischen Verschiebung den der Carbonylgruppe benachbarten Methylenprotonen ($\text{Ar-CO-CH}_2\text{-N-}$). Bei einigen der monosubstituierten Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) ist eine Kopplung zwischen den Methylenprotonen und dem NH-Proton zu beobachten.

Das Dublett der benachbarten Methylenprotonen mit $J \approx 6$ Hz vereinfacht sich bei Zugabe von D_2O zu einem Singulett (vgl. Abb. 8.10).

Das Resonanzsignal des zur Carbonylgruppe α -ständigen Methinprotons im Imidazol-N-carbonsäure-desylamid (9e) erscheint erwartungsgemäß bei tieferem Feld, nämlich bei $\delta = 6.07$ ppm.

β -Oxoalkyl-carbamidsäureester liegen wie die Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) eindeutig in der Oxoform vor (Abb. 8.11).

Die Methylenprotonen-Resonanz der α -unsubstituierten Vertreter 10a-10c, 10g und 10i-10l tritt bei $\delta = 4.70 \pm 0.13$ ppm auf. Beim N-Phenyl-N-phenacyl-carbamidsäurephenylester (10p) erscheint das Singulett der Methylenprotonen

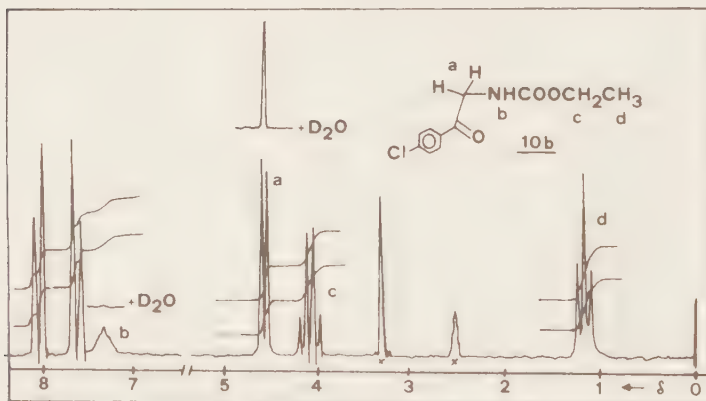


Abb. 8.11 NMR-Spektrum (100 MHz) des N-(4-Chlorphenacyl)-carbamidsäureäthylesters (10b) in $CDCl_3$ (TMS als innerer Standard)

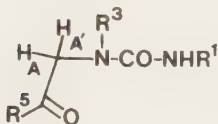
erwartungsgemäß bei noch tieferem Feld ($\delta = 5.20$ ppm) als das der N-monosubstituierten β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10).

Das Resonanzsignal der Methinprotonen von α -methylsubstituierten Derivaten der o.a. Verbindungsklasse tritt als Quadruplett bzw. Multiplett bei $\delta = 5.42 \pm 0.05$ ppm auf.

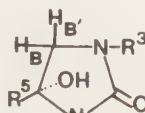
Bei α -phenylsubstituierten β -Oxoalkyl-carbamidsäureestern wird das Methinprotonen-Resonanzsignal nach tieferem Feld verschoben und liegt bei $\delta = 6.30 \pm 0.04$ ppm.

β -Oxoalkyl-harnstoffderivate

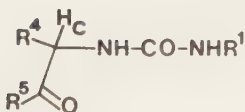
In Abschnitt 8.1.1 (IR-Spektren) wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Harnstoffderivate 11A und 11B möglicherweise auch in einer tautomeren cyclischen Form (11A' bzw. 11B') existieren können.



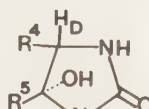
11A



11A'



11B



11B'

Die Lage der Protonenresonanzen $H_A/H_{A'}$, $H_B/H_{B'}$, bzw. H_C und H_D erlaubt wegen ihrer unterschiedlichen Umgebung eine eindeutige Strukturzuordnung in Bezug auf die beiden möglichen Tautomeren.

Die NMR-Spektren der α -unsubstituierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (Typ 11A) 11a-11c, 11e-11i und 11u zeigen ein Resonanzsignal bei $\delta = 4.66 \pm 0.14$ ppm, dessen Integrationsintervall zwei Protonen anzeigt (Abb. 8.12).

Dieses Dublett ist eindeutig den Methylenprotonen $H_A/H_{A'}$, der Oxoform 11A zuzuordnen. Da sich in diesen Spektren keinerlei Hinweise für eine mögliche Oxo-Cyclo-Tautomerie finden, liegen die o.a. β -Oxoalkyl-harnstoffderivate auch in Lösung in der offenen Form 11A vor.

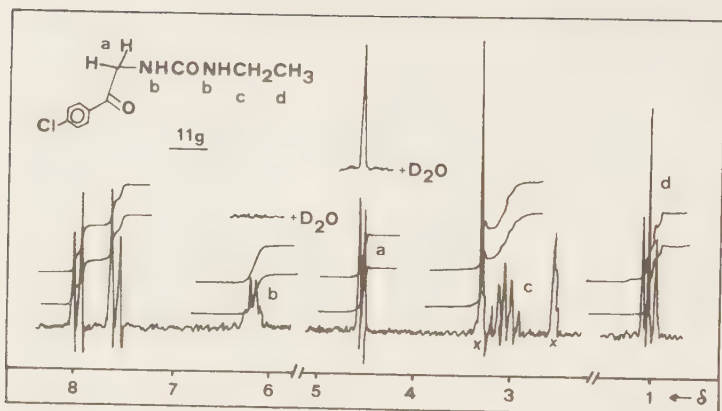
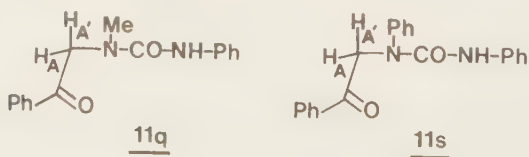


Abb. 8.12 NMR-Spektrum (100 MHz) des N-Äthyl-N'-(4-chlorphenacyl)-harnstoffs (11g) in DMSO- d_6 (TMS als innerer Standard)

Die NMR-Spektren der N-Phenyl-N'-methyl(oder phenyl)-N'- α -unsubstituierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11q und 11s unterscheiden sich dagegen erheblich von den ihrer eben abgehandelten Vertreter 11A.



Im Spektrum des Derivats 11q (Abb. 8.13) ist ein scharfes Signal bei $\delta = 3.48$ ppm zu sehen, die Höhe seiner Integrationslinie entspricht zwei Protonen.

Diese bei höherem Feld liegende Protonenresonanz ist unvereinbar mit dem offenkettigen Tautomeren; ihre Position entspricht vielmehr den Methylenprotonen H_B/H_B , des cyclischen Tautomerens 11A'. Da diese Methylengruppe aber in Nachbarschaft zu einem Chiralitätszentrum liegt (vgl. Abb. 8.13;) sind ihre Protonen H_B/H_B , diastereotop, also chemisch nicht äquivalent.

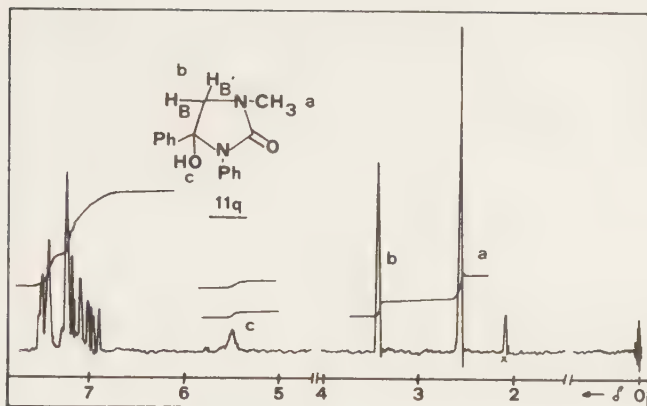


Abb. 8.13 NMR-Spektrum (100 MHz) des N-Phenyl-N'-methyl-N'-phenacyl-harnstoffs (11q) in THF- d_8 (TMS als innerer Standard)

Derartige Protonen zeigen geminale Kopplung, gewöhnlich im Bereich 12-18 Hz, während die Differenz ihrer chemischen Verschiebung sehr gering sein kann (z.B. 0.1-0.2 ppm)¹⁹⁸). Da ihr δ/J -Verhältnis klein ist, zeigen diastereotope Protonen im NMR-Spektrum normalerweise folgendes AB-System.



Im NMR-Spektrum der Verbindung 11q (Abb. 8.13) fallen die Signale der Protonen H_B und H_B , jedoch zufällig zusammen, so daß ein AB-System nicht zu erkennen ist.

Durch Zusatz von paramagnetischen Verschiebungsreagenzien wie $Eu(fod)_3$ ^{*)} besteht aber die Möglichkeit, derart zu-

*) $Eu(fod)_3$ ist der Handelsname für Tris-(1.1.1.2.2.3.3-Heptafluor-7.7-dimethyl-4.6-octandion)-europium-III

fällig zusammenfallende Protonensignale zu entkoppeln²⁰³⁻²⁰⁷⁾. Dabei bildet der Europiumkomplex mit den basischen Zentren der Verbindung (-OH, -NR) einen lockeren Additionskomplex, durch den die Signale entsprechend folgender Gleichung nach tieferem Feld verschoben werden:

$$\Delta \nu_i = \frac{3 \cos^2 \alpha - 1}{R^2} \cdot K$$

wobei α = Winkel zwischen der zylindrischen Symmetrieachse und dem Radiusvektor des Kerns
und R = Abstand Europium zum betrachteten Kern ist.

Durch die Komplexbildung an mehreren Zentren des Moleküls ist eine eindeutige Bestimmung der Molekülgeometrie gemäß obiger Gleichung nicht möglich.

Das nach $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Zugabe aufgenommene NMR-Spektrum von 11g zeigt tatsächlich das erwartete AB-System der diastereotopen Methylenprotonen H_B und H_B , bei $\delta = 5.26$ ppm mit $J \approx 10-12$ Hz (Abb. 8.14).

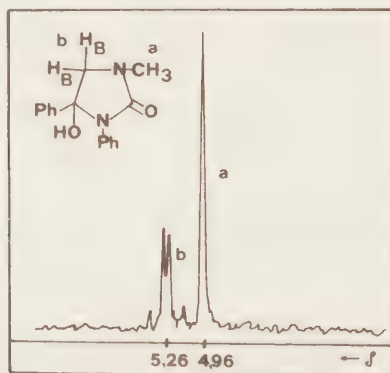
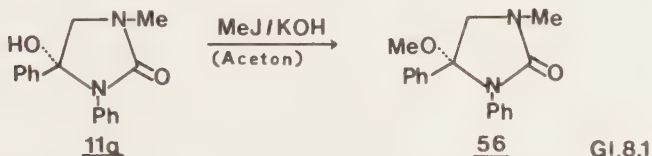


Abb. 8.14 NMR-Aufnahme (100 MHz) des durch $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Zusatz sichtbar gewordenen AB-Systems der Methylenprotonen H_B und H_B , von 11g

Auch die Protonen der am Stickstoff gebundenen Methylgruppe (N-CH_3) erfahren eine Verschiebung; ihr Singulett erscheint bei $\delta = 4.96$ ppm.

Einen Hinweis auf die Existenz eines cyclischen Tautomeren ergab auch die Methylierung von 11g mit Methyljodid/KOH, es entstand nämlich das entsprechende 5-Methoxy-derivat 56.



In dessen NMR-Spektrum (Abb. 8.15) findet sich bei $\delta = 3.63$ ppm kein scharfes Signal, sondern das erwartete AB-System der Methylenprotonen H_B und H_B' , mit $J \approx 12$ Hz. Somit liegt der N-Phenyl-N'-methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11g) in DMSO eindeutig in der cyclischen Form 11A' vor.

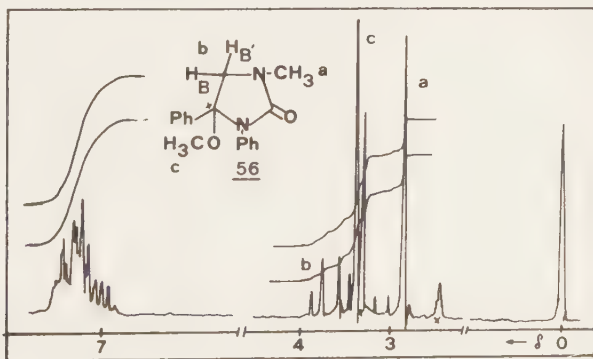
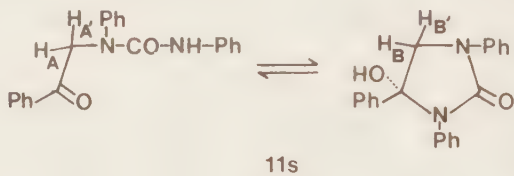


Abb. 8.15 NMR-Spektrum (100 MHz) des Methoxyderivats (56) in DMSO-d_6 (TMS als innerer Standard)

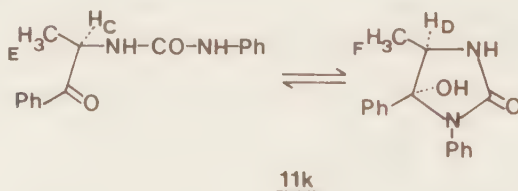
Der N,N'-Diphenyl-N-phenacyl-harnstoff (11s) liegt nach seinem IR-Spektrum (KBr) in der offenkettigen Form vor. In Lösung bildet sich ein tautomeres Gleichgewicht zwischen der Oxo- und Cycloform aus, erkennbar an den

im NMR-Spektrum auftretenden Resonanzen bei $\delta = 5.11$ ppm ($H_A/H_{A'}$) und $\delta = 3.99$ ppm ($H_B/H_{B'}$), deren gesamtes Integrationsintervall zwei Protonen anzeigt. Das Mengenverhältnis der Oxo- zur Cycloform ergibt sich hieraus zu 3 : 1.



Gl.8.2

Auch ein Vertreter der α -substituierten β -Oxoalkylharnstoffderivate (11B), der N-Phenyl-N'- α -methylphenacylharnstoff (11k) zeigt im NMR-Spektrum (Abb. 8.16) in DMSO die für ein derartiges Gleichgewicht charakteristischen Signale.



Gl.8.3

Die Methylprotonen H_E und H_F geben wegen der benachbarten Methinprotonen H_C und H_D jeweils ein Dublett bei

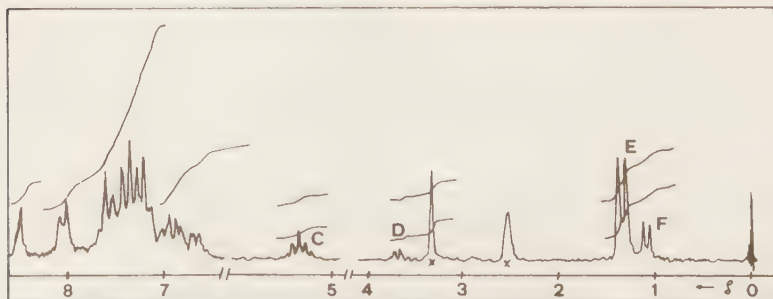


Abb. 8.16 NMR-Spektrum (100 MHz) des N-Phenyl-N'- α -methylphenacylharnstoffs (11k) in DMSO- d_6 (TMS als innerer Standard)

$\delta = 1.31$ ppm und bei $\delta = 1.06$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J \approx 4\text{Hz}$.

Das Resonanzsignal des Methinprotons H_C der Oxoform findet sich als Multipllett bei $\delta = 5.44$ ppm und das der Cycloform H_D als Multipllett nach höherem Feld verschoben bei $\delta = 3.63$ ppm. Auch hier beträgt das Mengenverhältnis der Oxo- zur Cycloform 3 : 1.

Die restlichen α -substituierten Derivate des Typs 11B liegen im Gegensatz zu den α -unsubstituierten Derivaten 11A eindeutig in der Cycloform 11B' vor. Im exp. Teil (Abschn. 11) werden die β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11B' als 5-Hydroxy-imidazolidone-(2) bezeichnet.

Abb. 8.17 zeigt das interessante Spektrum des N-Benzyl-N'- α -methylphenacyl-harnstoffs (11d). Die Lage der Methylenprotonen H_F ($\delta = 1.02$ ppm; Dublett; $J \approx 6\text{Hz}$) weist schon auf das cyclische Tautomere hin. Das Multipllett des Methinprotons H_D findet sich ebenfalls in dem für das

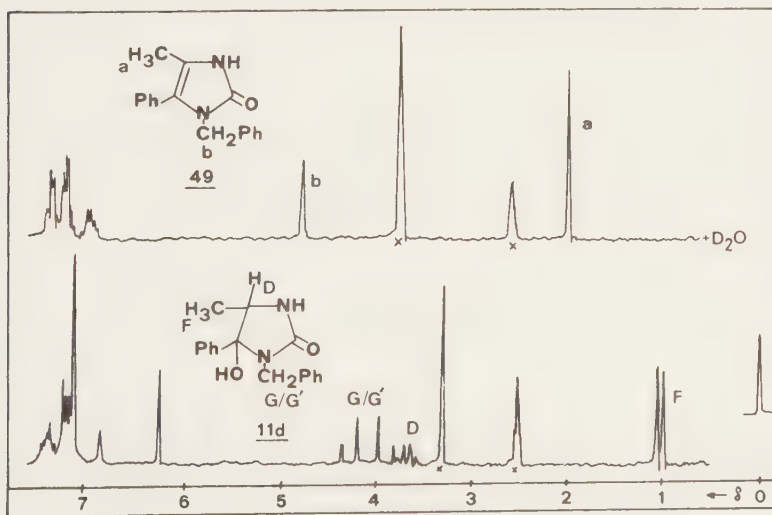


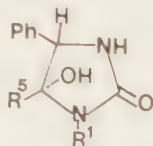
Abb. 8.17 NMR-Spektrum (100 MHz) des N-Benzyl-N'- α -methylphenacyl-harnstoffs (11d) in DMSO- d_6 (TMS als innerer Standard)

cyclische Tautomere charakteristischen Bereich bei $\delta = 3.65$ ppm.

Weiterhin zeigt dieses Spektrum ein AB-System bei $\delta = 4.05$ ppm mit $J \approx 16$ Hz, das durch die diastereotopen Methylenprotonen H_G/H_G , des Benzylrestes hervorgerufen wird. Eine auffallende Erscheinung beobachteten wir bei der Zugabe von D_2O : die Protonenresonanz des Methinprotons H_D , das AB-System der Methylenprotonen H_G/H_G , des Benzylrestes sowie das Dublett der Methylprotonen H_F treten nicht mehr auf, dafür finden sich zwei Singulets bei $\delta = 2.00$ ppm und $\delta = 4.76$ ppm, die wir den Methylprotonen der Methylgruppe am C4-Atom und den Methylenprotonen des Benzylrestes am N1-Atom zuordnen.

Eine derartige Verschiebung dieser Protonensignale hinsichtlich der ursprünglichen ist nur mit einer chemischen Reaktion der Ausgangsverbindung 11d zu erklären. Tatsächlich zeigt das nach D_2O -Zugabe aufgenommene NMR-Spektrum die Struktur des dehydratisierten cyclischen Tautomeren, des 1-Benzyl-4-methyl-5-phenyl-imidazolons-(2) (49), wie der Vergleich dieses Spektrums mit dem einer authentischen Probe ergab.

Bei den cyclischen Tautomeren der α -Phenyl-substituierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate 11m-11o treten die Signale der Methinprotonen erwartungsgemäß bei tieferem Feld auf ($\delta = 4.76 \pm 0.1$ ppm).



In Tab. 8.4 sind die chemischen Verschiebungen der für die Strukturzuordnung herangezogenen Methyl-, Methylen- und Methinprotonen der Oxo- und Cyclo-Tautomeren zusammengestellt.

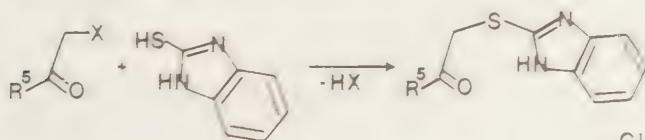
Tab. 8.4 Chemische Verschiebungen von Methyl-, Methylen- und Methin-Protonen der Oxo- Cyclo-Tautomeren von 11 (11A/A' und 11B/B')

Protonen	Oxo- δ in ppr	Cyclo-Tautomere δ' in ppm
CH ₃ -C-	1.31	1.04
C-CH ₂ -N-	4.66	3.48 (AB-System)
C-CH ₂ -N-Ar	3.11	3.99
C-CH-C-	5.44	3.64
C-CH-Ar	-	4.76

Aus den vorstehenden Befunden ist folgendes zu ersehen:

1. α -Unsubstituierte 3-Oxoalkyl-harnstoffderivate (11A) liegen in der Regel in der offenkettigen Form (Oxo-Tautomere) vor.
2. α -Substituierte 3-Oxoalkyl-harnstoffderivate (11B) liegen in der Regel in der cyclischen Form (Cyclo-Tautomere) vor.
3. Einzelne Vertreter beider Derivate zeigen in NMR-Spektren in DMSO ein tautomeres Gleichgewicht zwischen Oxo- und Cycloform, deren Mengenverhältnis 3 : 1 beträgt.
4. Die aus den NMR-Spektren erhaltenen Ergebnisse sind mit denen der IR-Spektren vereinbar.

Derartige "Ring-Ketten-prototrope Systeme" entstehen auch bei der Umsetzung von 2-Mercapto-benzimidazol mit α -Halogen-carbonylverbindungen.



Die resultierenden 2-(β -Oxoalkylmercapto)-benzimidazole zeigen einen ähnlichen strukturellen Aufbau wie die von uns hergestellten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate.



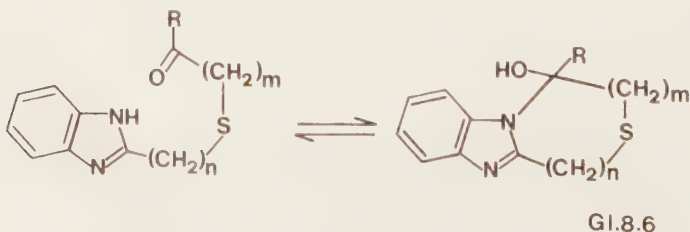
β -Oxoalkyl-harnstoffderivate : $X=NH, NR; Z=O;$
 $R^4=H; \text{Alkyl}; \text{Aryl}$

2-(β -Oxoalkylmercapto)-benzimidazole: $X=S; Z \cdot R^1 =$ 
 $R^4=H$

Bei der eingehenden Untersuchung der Tautomerieverhältnisse dieser Benzimidazolderivate wurde folgende Abhängigkeit für die Bildung der Oxo- bzw. Cycloform vom Rest R^5 festgestellt:

Ist $R^5=\text{Aryl}$, so existiert lediglich das offenkettige Tautomere, während mit $R^5=H, \text{Alkyl}$ das cyclische Tautomere bevorzugt auftritt^{208,209}.

Weiterhin wurde an den schwefelhaltigen Oxo-Cyclo-Tautomeren ($X=S, R^4=H, Z=N$) ein Ring-Größen-Effekt beobachtet²¹⁰. Danach existiert lediglich das cyclische Tautomere, wenn sich die offenkettige Form ($n=0; m=1$) in einen Fünfring umlagern kann. Die Bildung höher gliedriger Ringe ($n=1; m=1,2..$) ist dagegen zurückgedrängt, so daß in diesen Fällen das offenkettige Tautomere dominiert.



Die von uns synthetisierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate zeigen eine weitere Abhängigkeit in Bezug auf die Bildung der beiden Tautomeren vom Rest R^4 . Ist $R^4=H$, so ist die

Bildung des offenkettigen Tautomeren vorherrschend, während mit R^4 =Alkyl, Phenyl das cyclische Tautomere bevorzugt gebildet wird.

Schwefelfreie "Ring-Ketten-prototrope Systeme" sind bis heute eine Seltenheit. In der Literatur werden lediglich zwei derartige Systeme beschrieben

a) Aldosen und Ketosen²¹¹⁾

und b) 2{β-[N-(2,4-Dinitro-phenyl)-amino]-vinyl}-benzaldehyd²¹²⁾,

bei denen die Existenz von Oxo- und Cycloform bewiesen werden konnte.

8.2.2. NMR-Spektren der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2)

Die NMR-Spektren der aus Imidazol-N-carbonsäure-β-oxo-alkylamiden (9) gewonnenen 5-Aryl-oxazolone-(2) (Abb. 8.18) zeigen lediglich Protonensignale im Aromatenbereich (δ = 7-8 ppm), die von den Protonen des Phenylrings sowie

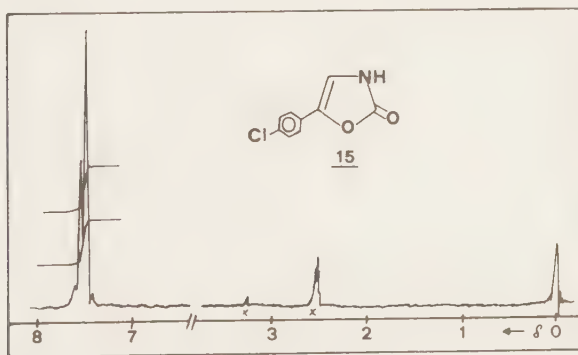


Abb. 8.18 NMR-Spektrum (100 MHz) des 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolons-(2) (15) in DMSO- d_6 (TMS als innerer Standard)

von dem C4-Proton verursacht werden.

Die Spektren der N-methylierten 5-Aryl-oxazolone-(2) unterscheiden sich nicht von den unsubstituierten Deriva-

ten (abgesehen von dem Singulett der Methylprotonen bei $\delta = 3.25$ ppm); nur beim 3-Methyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-oxazolone-(2) (22) tritt das C4-Proton bei $\delta = 6.60$ ppm auf.

Substituenten mit +M-Effekt am Phenylring bewirken demnach zusammen mit der am Stickstoff gebundenen Methylgruppe eine Verschiebung des C4-Protons zum höheren Feld.

Die NMR-Spektren der durch Erhitzen von β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11) ohne Lösungsmittel synthetisierten Imidazolone-(2) zeichnen sich durch Fehlen des Signals der α -ständigen Methylenprotonen bei $\delta = 4.66$ ppm und durch Auftreten einer Protonenresonanz bei $\delta = 6.43 \pm 0.2$ ppm aus (s. Abb. 8.19).

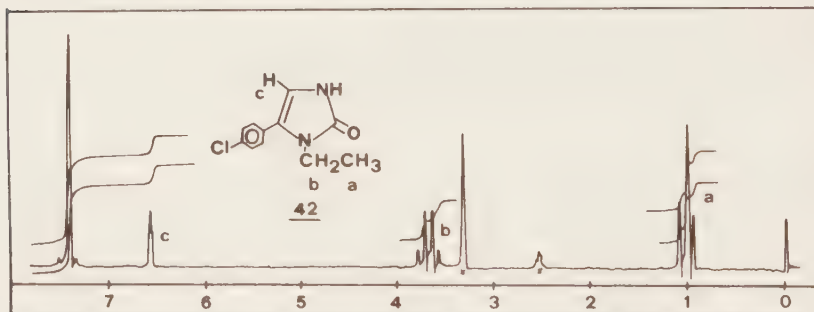


Abb. 8.19 NMR-Spektrum (100 MHz) des 1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolons-(2) (42) in CDCl₃ (TMS als innerer Standard)

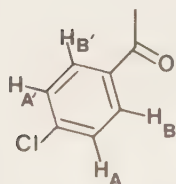
Im Gegensatz zu den Spektren der Oxazolone-(2) liegt das Signal des C4-Protons bei ihnen rechts vom Aromatenmultiplett.

In den NMR-Spektren der 4-Chlorphenyl-derivate von Oxazolonen-(2) (Abb.8.18) und Imidazolonen-(2) (Abb.8.19) treten gegenüber denen der entsprechenden offenkettigen Verbindungen (Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamid Abb. 8.10, β -Oxoalkylcarbaminsäureester Abb. 8.11 und

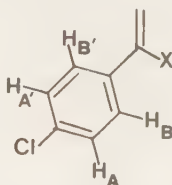
β -Oxoalkyl-harnstoffderivat Abb. 8.12) stark abweichende Protonenresonanzen im Aromatenbereich auf.

Durch den induktiven Effekt des p-ständigen Chloratoms am Phenylring zeigen die zum Chloratom o-ständigen Protonen H_A und $H_{A'}$, bei den offenkettigen Verbindungen die erwartete Verschiebung um ca. 0.3-0.5 ppm nach tieferem Feld gegenüber den m-ständigen Protonen H_B und $H_{B'}$.

Im Aromatenbereich der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2) ist dieser Unterschied sehr gering, so daß die Resonanzen der Phenylprotonen annähernd zusammenfallen.



$$H_A/H_{A'} \neq H_B/H_{B'}$$



$$X = O, N$$

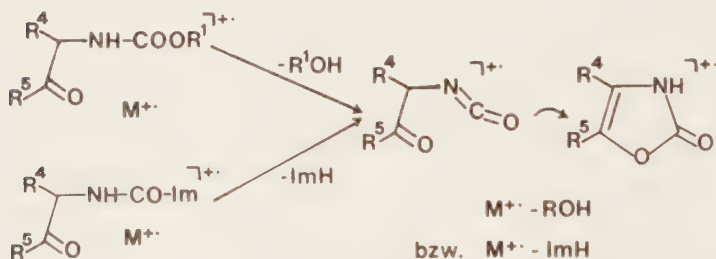
$$H_A/H_{A'} = H_B/H_{B'}$$

8.3. Massenspektren

8.3.1. Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide, β -Oxoalkyl-carbamidsäureester und Oxazolone-(2)

Die von uns synthetisierten β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10) zeigen in ihren Massenspektren bis auf wenige Ausnahmen einen Molpeak, während die Molmasse der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9) nur selten in den jeweiligen Spektren zu finden ist. Dafür tritt in den Spektren beider Verbindungsklassen die Massenzahl des entsprechenden α -Isocyanatoketons bzw. Oxazolone-(2) auf.

Abb. 8.20 - 8.22 zeigen die Massenspektren des Imidazol-N-carbonsäure-4-chlorphenacylamids (9b), des N-(4-chlorphenacyl)-carbamidsäureäthylesters (10b) sowie des 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolons-(2) (15). Es ist deutlich zu erkennen, daß sowohl im Spektrum von 9b als auch im Spektrum von 10b die Zerfallskaskade der Substanz 15 enthalten ist. Auch die Massenspektren der restlichen Derivate der offenkettigen Verbindungsklassen zeigen die Fragmentierungen der jeweiligen Oxazolone-(2). Die Abspaltung von Alkohol/Phenol bzw. Imidazol unter Bildung von α -Isocyanatoketonen bzw. Oxazolonen-(2) scheint demnach eine charakteristische Abbaureaktion der β -Oxoalkyl-carbamidsäureester bzw. der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide im Massenspektrum zu sein.



Gl.8.7

Das massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten der Oxazolone-(2) ist bislang nicht untersucht worden, lediglich ihre gesättigten Vertreter - die Oxazolidone-(2) wurden massenspektroskopisch untersucht²¹³⁾, bei denen nach primären Dehydrierungsschritten vergleichbare Fragmentierungen auftreten.

Um die wichtigsten Fragmentierungsreaktionen der Oxazolone-(2) festzustellen, erfolgte unsere massenspektroskopische Untersuchung zunächst an einer Modellsubstanz, dem 5-Phenyl-oxazolone-(2) (13).

Das Elektronenstoßionisations-Massenspektrum von 13 (Abb. 8.23) zeigt neben einem starken Molekülionenra-

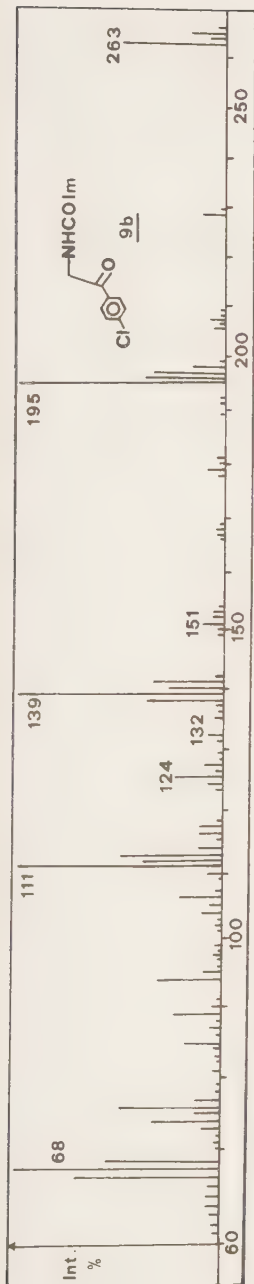


Abb. 8.20 Massenspektrum vom Imidazol-N-carbonsäure-4-chlorphenacylamid (9b)

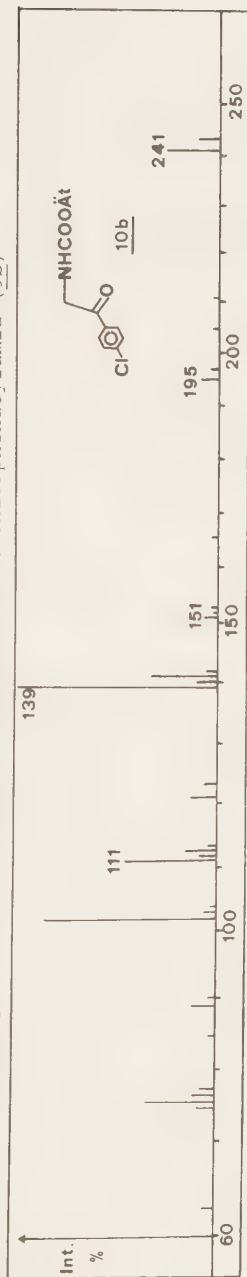


Abb. 8.21 Massenspektrum vom N-(4-Chlorphenacyl)-carbamidsäureäthylester (10b)

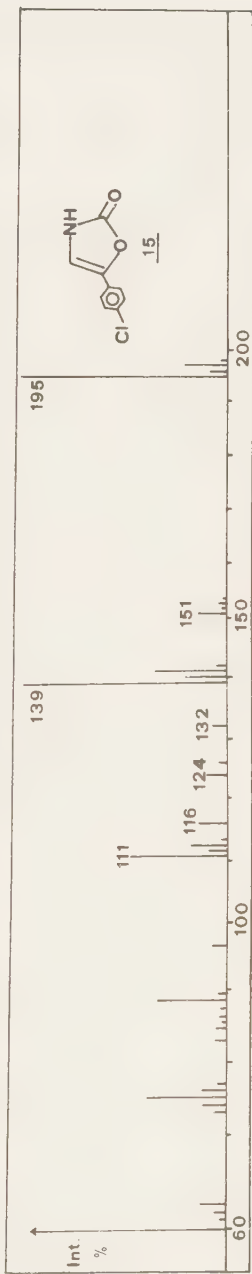


Abb. 8.22 Massenspektrum vom 5-(4-Chlorphenyl)-oxazol-(2) (15)

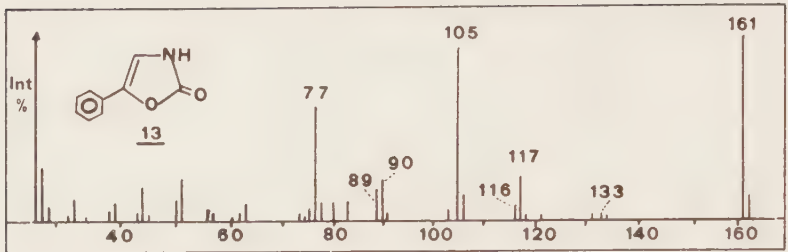
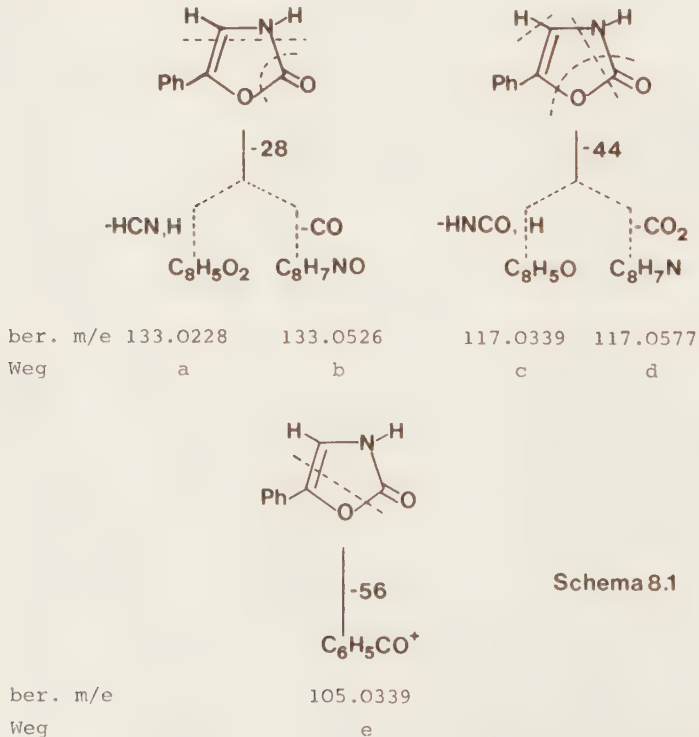
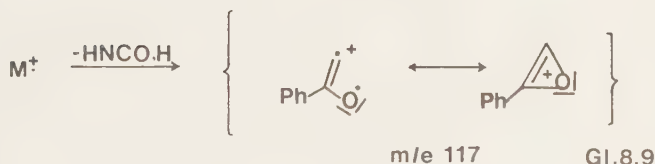
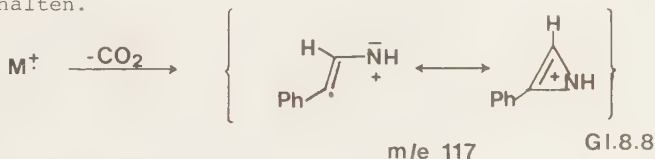


Abb. 8.23 Massenspektrum des 5-Phenyl-oxazolons-(2) (13)
dikal (m/e 161) Schlüsselbruchstücke bei m/e 133, m/e 117
und m/e 105. Aufgrund ihrer Massendifferenzen zum Mol-
peak von Δm : 28 (CO und/oder HCN,H), Δm : 44 (CO₂ und/oder
HNCO,H) und Δm : 56 (C₂H₂NO) können folgende alternative
Abbaureaktionen formuliert werden:



Schema 8.1

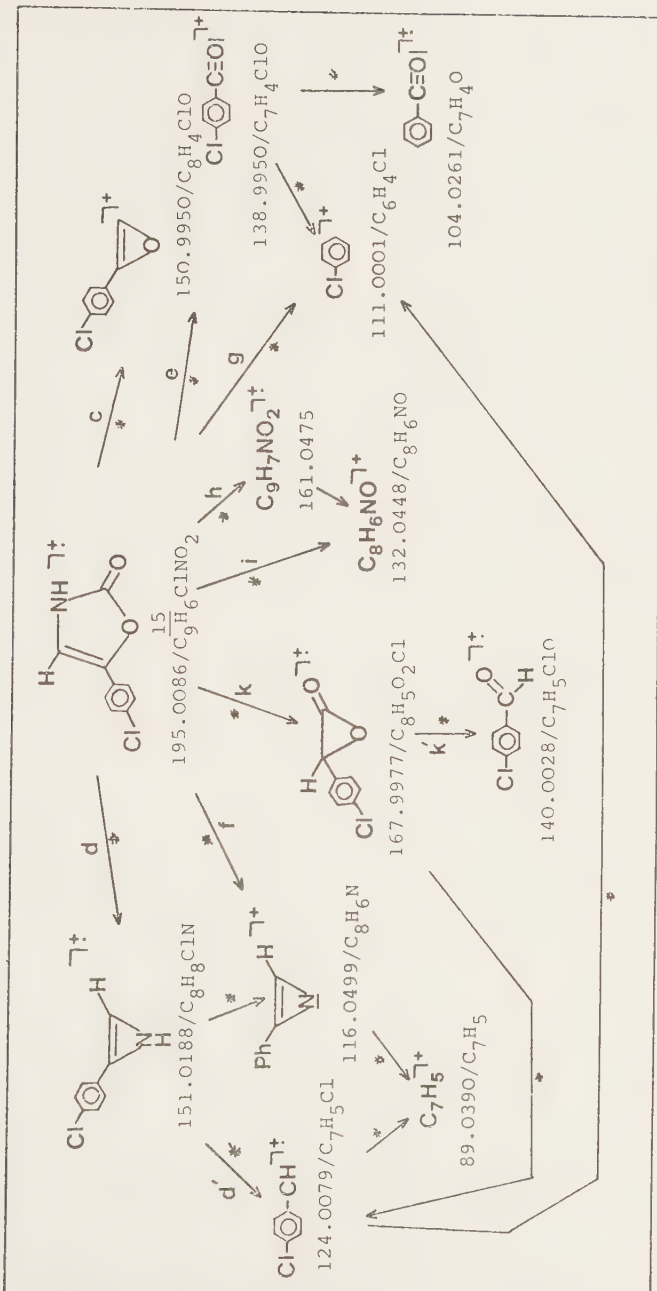
Die Eliminierung von HNCO, H (Weg d) wurde auch im Massenspektrum des 1.4.5-Triphenyl-imidazolons-(2) gefunden¹¹⁷⁾. Auch die über Weg c und d resultierenden Azirinium- (Gl.8.8) bzw. Oxirenium-ionen (Gl.8.9) sind im Zerfallsschema eines Azols - nämlich des Oxazols²¹⁴⁾ - enthalten.



Aus den Ergebnissen der Hochauflösung an 13 (Abb. 8.23) können die Wege b, d und e (Tab. 8.5) bewiesen werden.

Tab. 8.5 Ergebnisse der Hochauflösung von 13

Weg	Zuordg.	ber. m/e	gef. m/e	Formel
	M^+	161.0475	161.0465	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$
a	$\text{M}-\text{HCN}, \text{H}^+$	133.0228	-	$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2$
b	$\text{M}-\text{CO}^+$	133.0526	133.0470	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$
c	$\text{M}-\text{HNCO}, \text{H}^+$	117.0339	-	$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}$
d	$\text{M}-\text{CO}_2^+$	117.0577	117.0579	$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}^+$
	$\text{M}-\text{CO}_2, -\text{H}^+$	116.0499	116.0492	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$
e	$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}^+$	105.0339	105.0349	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
	C_7H_6^+	90.0468	90.0491	C_7H_6
	C_7H_5^+	89.0390	89.0413	C_7H_5



Schema 8.3 Fragmentierungsreaktionen des 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolons-(2) (15)

Zusätzlich kann die Struktur der in Schema 8.2 angegebenen Fragmente mit m/e 116, m/e 90 und m/e 89 gesichert werden.

Nach den Ergebnissen der Hochauflösung sowie der metastabilen Spektren nach der DADI-Methode (direct analysis of daughter ions - Zerfälle im sog. zweiten feldfreien Bereich zwischen magnetischem und elektrischem Analysator) ergeben sich die in Schema 8.2 abgebildeten Fragmentierungsreaktionen des 5-Phenyl-oxazolons-(2) (13), wobei die durch die DADI-Methode bewiesenen Zerfallswege mit einem * versehen sind. Besonders sei auf die direkte Bildung der Fragmentionen m/e 133, m/e 117 und m/e 105 aus dem Molekülradikalion hingewiesen.

Die massenspektroskopische Untersuchung des 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolons-(2) (15) (Spektrum s. Abb. 8.22) unter Anwendung der o.a. Methoden führte dagegen zu insgesamt acht konkurrierenden Abbaureaktionen (Schema 8.3), die direkt aus dem Molekülradikalion abgeleitet werden.

Bedingt durch das in Substanz 15 enthaltene Chlor-Atom wird die Zuordnung der im Massenspektrum auftretenden Fragmentionen erleichtert, da die chlorhaltigen Bruchstücke auf Grund des Isotopenverhältnisses

$$^{35}\text{Cl} : ^{37}\text{Cl} = 0.754 : 0.246$$

eindeutig identifiziert werden können.

Von den beim 5-Phenyl-oxazon-(2) (13) formulierbaren Primärfragmenten treten in der Zerfallskaskade des Oxazolons-(2) 15 lediglich das entsprechende Azirinium- sowie Benzoylion auf (Bestätigung der Zerfallswege d und e, Schema 8.1). Die weitere Fragmentierung dieser Ionen führt zum chlorfreien Aziriniumion (Abspaltung von Cl·) bzw. zum 4-Chlorphenylion (Verlust von CO), deren direkte Bildung ebenfalls bewiesen werden konnte (Weg f und g).

Der beim Oxazon-(2) 13 nicht auftretende Zerfallsweg c (Abspaltung von HNCO, H; Bildung des Oxireniumions, vgl. Schema 8.1) findet sich dagegen beim Derivat 15 (Weg c). Anscheinend wird die Bildung dieses Oxireniumions erst durch das Chloratom ermöglicht. Es dürfte sich dabei um

eine Stabilisierung handeln, die durch den +M-Effekt des Halogenatoms hervorgerufen wird. Die Fragmentierung der Oxazolone-(2) 13 und 15 in das jeweilige Azirinium-ion zeigt, daß dieses System gegenüber dem sauerstoffhaltigen Isologen energetisch bevorzugt ist.

Noch deutlicher wird dies beim Vergleich ihres weiteren Zerfalls (Schema 8.3). Während - wie schon erwähnt - das aus dem Molekülradikalion primär gebildete Azirinium-ion unter Erhalt des cyclischen Zustandes ein Chlor-ra-

Tab. 8.6 Ergebnisse der Hochauflösung von Substanz 15

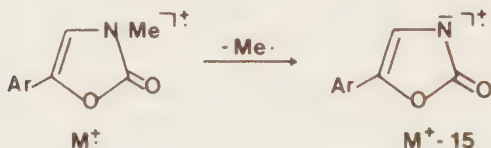
Weg	Zuordg.	ber. m/e	gef. m/e	Formel
	M^+	195.0086	195.0054	$C_9H_6NO_2^{35}Cl$
		197.0056	197.0030	$C_9H_6NO_2^{37}Cl$
h	$(M-Cl, H)^+$	161.0475	161.0485	$C_9H_7NO_2$
d	$(M-CO_2)^+$	151.0188	151.0199	$C_8H_6N^{35}Cl$
c	$(M-H, HNCO)^+$	150.9950	150.9921	$C_8H_4O^{35}Cl$
		152.9920	152.9873	$C_8H_4O^{37}Cl$
k'	$ClC_6H_4CHO^+$	140.0028	139.9960	$C_7H_5O^{35}Cl$
		141.9998	141.9927	$C_7H_5O^{37}Cl$
e	$ClC_6H_4CO^+$	138.9950	138.9908	$C_7H_4O^{35}Cl$
		140.9920	140.9885	$C_7H_4O^{37}Cl$
i	$(M-CO, Cl)^+$	132.0448	132.0437	C_8H_6NO
d'	$(M-CO_2, HCN)^+$	124.0079	124.0086	$C_7H_5^{35}Cl$
		126.0049	126.0016	$C_7H_5^{37}Cl$
f	$(M-CO_2, Cl)^+$	116.0499	116.0483	C_8H_6N
	$ClC_6H_5^+$	111.0001	110.9966	$C_6H_4^{35}Cl$
		112.9971	112.9945	$C_6H_4^{37}Cl$
	$C_6H_5CO^+$	105.0339	105.0382	C_7H_5O
	$C_6H_4CO^+$	104.0261	104.0267	C_7H_4O

dikal eliminiert, geht das entsprechende Oxireniumion sofort unter C-Verlust in das energetisch stabilere 4-Chlorbenzoylkation über. Die weitere Fragmentierung dieses Bruchstücks verläuft entweder über Cl/CO- oder CO/Cl-Verlust zum Phenylkation.

Bedingt durch das am Phenylring p-ständige Chloratom ergeben sich zwei weitere Abbaureaktionen (Weg h und i), die im Endergebnis zum gleichen Fragment C_8H_6NO führen. Die Ergebnisse der Hochauflösung sind in Tab. 8.6 zusammengefaßt.

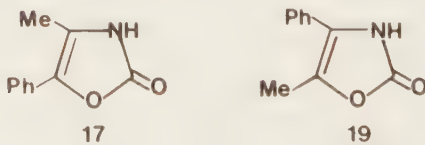
Neben den vorhin skizzierten Zerfallsfolgen zeigen die Oxazolone-(2) 16-24 weitere Fragmentierungswege, die im folgenden kurz umrissen seien.

So spalten 3-Methyl-5-aryl-oxazolone-(2) bevorzugt Methylradikale ab. Jedoch wird der Zerfall beim 3-Methyl-5-(4-chlorphenyl)-oxazolone-(2) (21) durch die Chlorabspaltung aus dem Molekülradikalion bestimmt ($M-35^+$, 100%).



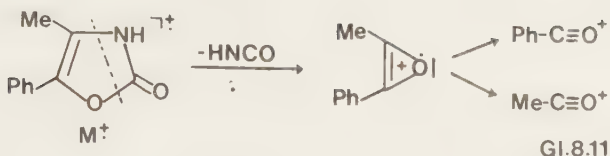
GI.8.10

Die isomeren Oxazolone-(2) 17 und 19 zeigen im Massenspektrum einen M^+-H -Peak.

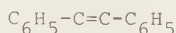


Interessant ist das Auftreten des Benzoylions (m/e 105) beim Oxazolone-(2) 19. Der Zerfall des Molekülradikalion in dieses Fragment ist entweder über eine Phenylwanderung oder über das entsprechende Oxireniumion denkbar. Tatsächlich findet sich im Massenspektrum von 19 ein Peak bei m/e 132 (M^+-43 , HNC=O-Verlust; bzw. $M^+-1, -43$, H, HNC=O-Verlust), der auf die Bildung des o.a.

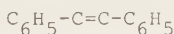
Ions schließen läßt.



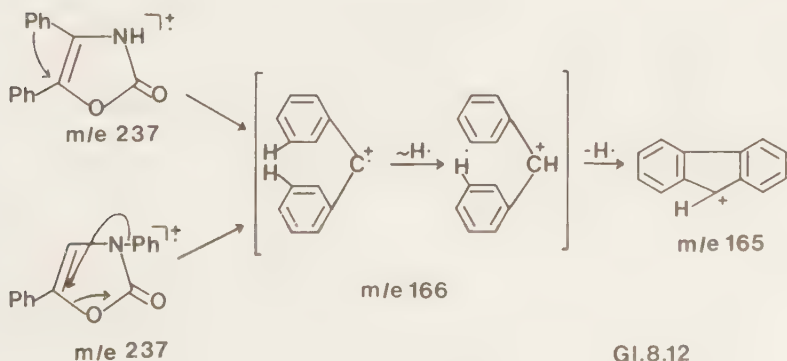
3.5-Diphenyl-oxazolone-(2) (24) sowie 4.5-Diphenyl-oxazolone-(2) (18) fragmentiert zwar unter CO_2 - und HCN -Verlust, das Auftreten eines Dreirings ist aber auf Grund der Gruppierung



beim Oxazolone 18 und dem im Massenspektrum von 18 und 24 auftretendem Fragment bei m/e 165 unwahrscheinlich. Vielmehr findet in beiden Fällen eine Phenylwanderung statt. Eine derartige Phenyl-Umlagerung zeigt sich auch beim 3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidon-(2)²¹³ und wurde besonders bei Heterocyclen mit zwei Heteroatomen, die die Gruppierung



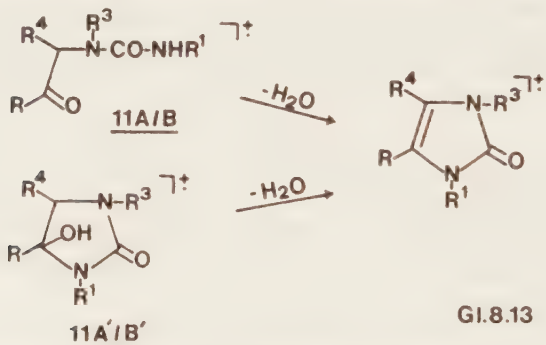
enthalten beobachtet²¹⁴⁻²¹⁶).



Das Diphenyl-methylradikalion (m/e 166) kann sich unter 1.3-H-Verschiebung und $\text{H}\cdot$ -Abspaltung zum Fluorenylradikalion (m/e 165) stabilisieren.

8.3.2. β -Oxoalkyl-harnstoffderivate und Imidazolone-(2)

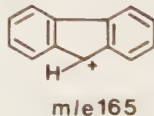
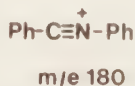
Im Gegensatz zu den Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkyl-amiden (9) zeigen β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11) in ihren Massenspektren einen Molpeak (Abb. 8.24). Oxo- und Cyclo-Tautomere dieser Verbindungsklasse sind hierbei nicht zu unterscheiden, da in beiden Fällen das Molekülradikation direkt ein Molekül Wasser - unter Bildung des entsprechenden Imidazolons-(2) eliminiert.



Der weitere Fragmentierungsverlauf von Verbindungen des Typs 11 entspricht im Wesentlichen dem der Imidazolone-(2) (vgl. Abb. 8.25).

Abgesehen vom 1.4.5-Triphenyl-imidazolone-(2) (51)¹⁴⁷⁾ ist uns über das massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten der Imidazolone-(2) nichts bekannt.

Im Massenspektrum des Imidazolons 51 treten Fragmente bei m/e 180 ($M^+ - \text{HNCO}, \text{H}$) und m/e 165 ($M^+ - \text{PhNCO}$) auf, bei denen es sich um die in früheren Fragmentierungsschemata diskutierten Schlüsselbruchstücke handelt²¹³⁻²¹⁶⁾.



Als ein typischer Vertreter dieser Substanzklasse wurde ein chlorhaltiges Derivat, das 1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolone-(2) (42) (Spektrum s. Abb. 8.25) massenspektroskopisch näher untersucht.

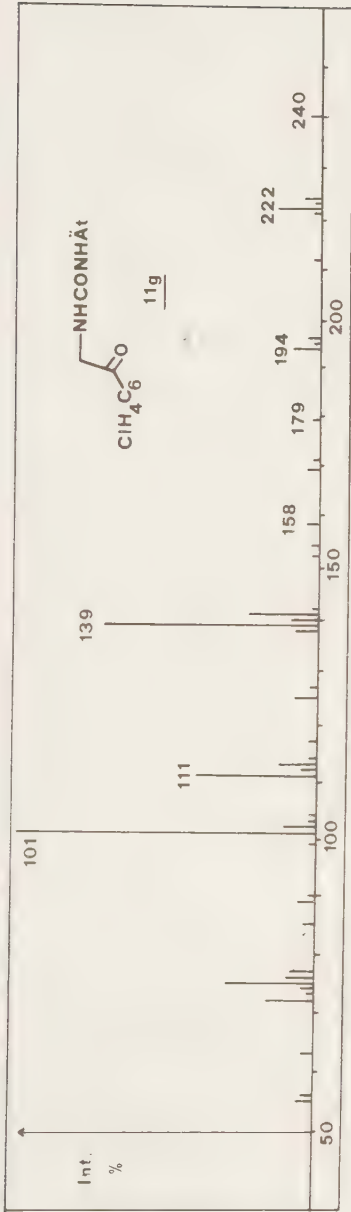


Abb. 8.24 Massenspektrum vom N-Äthyl-N'-(4-chlorphenacyl)-harnstoff (11g)

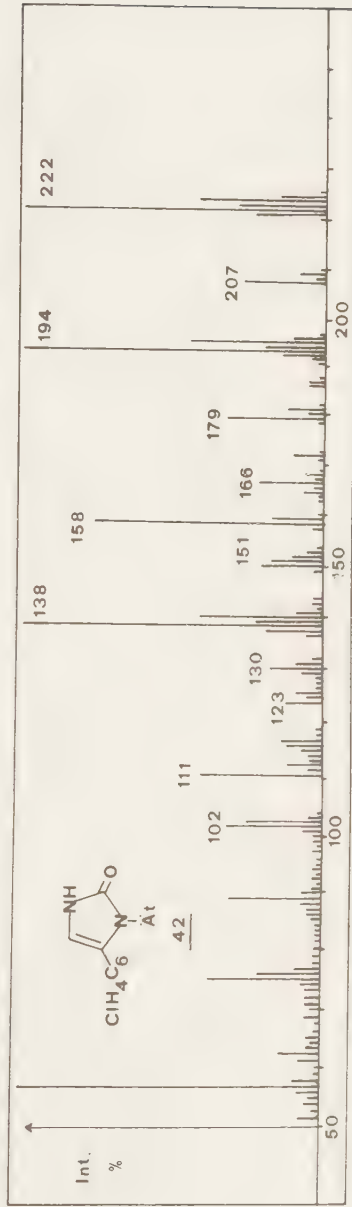


Abb. 8.25 Massenspektrum vom 1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol-2(1H)-on (42)

Die Ergebnisse der Hochauflösung (Tab. 8.7) und der metastabilen Spektren (DADI-Methode) der Substanz 42 sichern sieben konkurrierende, vom Molekülradikalion ausgehende Fragmentierungsreaktionen. Im Schema 8.4 sind sechs der eben erwähnten Zerfälle angegeben. Die durch Verlust eines H-Atoms aus dem Molekülradikalion eingeleiteten Fragmentierungen verlaufen parallel zu denen des Moleküliions und sind dementsprechend nicht im Schema 8.4 berücksichtigt. Aus der Intensitätsverteilung der im Massenspektrum auftretenden Ionen lassen sich für 1-Alkyl-5-aryl-imidazolone-(2) zwei wichtige Primär-Reaktionen ableiten:

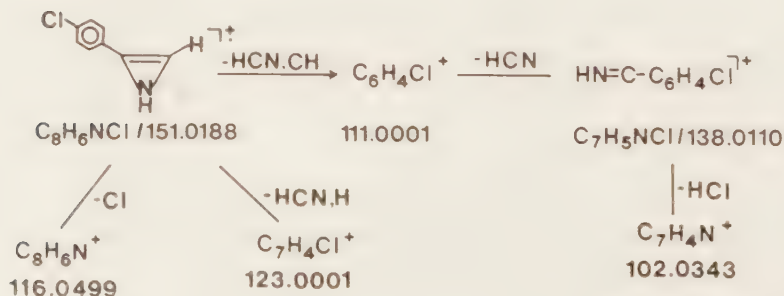
- a) direkter Zerfall des Molekülradikaliions in das Fragment m/e 138 und
- b) Bildung des N-unsubstituierten Imidazolonderivats durch Eliminierung von $R-CH_2\cdot$.

Diese Zerfälle lassen sich auch in den Spektren der weiteren, in der vorliegenden Arbeit synthetisierten 1-Alkyl-imidazolone-(2) verfolgen.

N-unsubstituierte Imidazolone-(2) fragmentieren dagegen bevorzugt unter $HNCO, CH-$ und $HCN, H-$ Verlust.

Mehrfach arylsubstituierte Imidazolone-(2) eliminieren zwar Arylisocyanate bzw. $HNCO, H$ (vgl. 1.4.5-Triphenyl-imidazolone-(2) (51)¹⁴⁷), jedoch dominiert die Bildung der Ionen mit m/e 180 und m/e 165.

Sämtliche von uns untersuchten Imidazolone-(2) enthalten in ihren Massenspektren die Fragmentionen bei m/e 151 bzw. 138, deren weiterer Zerfall im folgenden Schema 8.5 kurz umrissen werden soll.



Schema 8.5

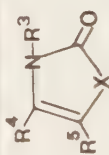
Tab. 8.7 Ergebnisse der Hochauflösung der Verbindung 42

Zuordnung	ber. m/e	gef. m/e	Formel
M ⁺	222.0558	222.0553	C ₁₁ H ₁₁ ³⁵ ClN ₂ O
	224.0528	224.0519	C ₁₁ H ₁₁ ³⁷ ClN ₂ O
M-H ⁺	221.0480	221.0495	C ₁₁ H ₁₀ ³⁵ ClN ₂ O
M-Me ⁺	207.0324	207.0328	C ₁₀ H ₈ ³⁵ ClN ₂ O
M-C ₂ H ₄ ⁺	194.0246	194.0074	C ₉ H ₇ ³⁵ ClN ₂ O
M-Cl ⁺	187.0869	187.0788	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O
M-HNCO ⁺	179.0500	179.0406	C ₁₀ H ₁₀ ³⁵ ClN
M-Me, -CO ⁺	179.0375	179.0368	C ₉ H ₈ ³⁵ ClN ₂
M-HCN, -Ät ⁺	166.0059	166.0060	C ₈ H ₅ ³⁵ ClNO
M-Me, -Cl ⁺	172.0635	172.0650	C ₁₀ H ₈ N ₂ O
M-Me, -HNCO ⁺	164.0266	164.0238	C ₉ H ₇ ³⁵ ClN
M-C ₂ H ₄ , -HCl ⁺	158.0479	158.0491	C ₉ H ₆ N ₂ O
M-Me, -CO, -HCN, -H ⁺	151.0188	151.0174	C ₈ H ₆ ³⁵ ClN
M-C ₄ H ₆ NO ⁺	138.0110	138.0090	C ₇ H ₅ ³⁵ ClN
M-C ₂ H ₄ , -HCl, -CO ⁺	130.0530	130.0522	C ₈ H ₆ N ₂
M-C ₃ H ₅ NO, -CH ₂ N ⁺	123.0001	122.9995	C ₇ H ₄ ³⁵ Cl
M-Ät, -Cl, -HNCO ⁺	115.0421	115.0441	C ₈ H ₅ N
M-HNCO, -C ₂ H ₃ Cl ⁺	117.0577	117.0576	C ₈ H ₇ N
M-HNCO, -C ₂ H ₄ Cl ⁺	116.0499	116.0489	C ₈ H ₆ N
M-C ₃ H ₆ N ₂ O ⁺	136.0079	136.0076	C ₈ H ₅ ³⁵ Cl
C ₆ H ₄ ³⁵ Cl ⁺	111.0001	110.9978	C ₆ H ₄ ³⁵ Cl
C ₇ H ₅ N ⁺	103.0421	103.0398	C ₇ H ₅ N
C ₇ H ₄ N ⁺	102.0343	102.0353	C ₇ H ₄ N

Beim Vergleich des massenspektroskopischen Fragmentierungsverhalten der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2) lassen sich gewisse Parallelen feststellen.

Beide Verbindungsklassen fragmentieren u.a. unter HNCO- sowie HCN-Verlust. In ihren Massenspektren finden sich die Massenzahlen der Aziriniumionen. Die Stabilität des Benzoylkations läßt sich mit dem isoelektrischen protonierten Benzonitrilkation vergleichen; entsprechend werden beide Ionen direkt aus dem Molekülradikalion gebildet. Ihre Bildung ist der dominierende Primärprozeß sowohl bei den Oxazolonen-(2) als auch bei den Imidazolonen-(2).

Tab. 9.1 Pharmakologische Wirkung einiger Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

Nr.						X	niedrigste		Substanzbild
	R ³	R ⁴	R ⁵	wirksame Dosis (mg/kg Maus)	letale Dosis		max. Wirkung		
<u>13</u>	-H	-H	-C ₆ H ₅	O	keine entzündatorische Wirkung an Rattenpfotenödem				
<u>16</u>	-H	-H	-C ₆ H ₃ (MeO) ₂	O	50	400	30'-4h	(ZD), Intoxikation	
<u>17</u>	-H	-Me	-C ₆ H ₅	O	(25) 50	800	30'	ZD, (AK), (anticholinerg.)	
<u>20</u>	-Me	-H	-C ₆ H ₅	O	(25) 50	800	30'	ZD, (AK)	
<u>22</u>	-Me	-H	-C ₆ H ₃ (MeO) ₂	O	(25) 50	800	30'	ZD, (AK), Ionusverminderung	
<u>23</u>	-Me	-Me	-C ₆ H ₅	O	50	800	30'	(ZD), (anticholinerg.)	
-	-H	-H	-C ₆ H ₅	NH	100	1600	30'-4h	(ZD), peritoneal. Reizung	
-	-H	-Me	-C ₆ H ₅	NH	(50) 100	1600	4h	ZD, AK	
<u>38</u>	-H	-H	-C ₆ H ₅	N-Me	(12.5) 50	400	30'-4h	ZD, (AK), in hohen Dosen narkotisch	
<u>47</u>	-H	-Me	-C ₆ H ₅	N-Me	(6.25) 12.5	200	30'-4h	(ZD), toxischer als	
<u>54</u>	-Me	-H	-C ₆ H ₅	N-Me	(12.5) 25	400	30'	ZD, (AK), weniger toxisch als	
<u>55</u>	-Me	-Me	-C ₆ H ₅	N-Me	(100) 200	800	30'	ZD, in hohen Dosen narkotisch	

ZD = zentral depressiv; AK = anticonvulsiv

ZD = zentral depressiv; AK = anticonvulsiv

9. Biologische Aktivität einiger Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2)

Nach den Ergebnissen der pharmakologischen Untersuchung an Mäusen, der in Tab. 9.1 abgebildeten Imidazolone-(2) und Oxazolone-(2) verursachen beide Verbindungsklassen eine allgemeine Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentral-Nerven-Systems (Hypnotica) sowie anticonvulsive Symptome (Antiepileptica).

In Tab. 9.1 sind neben der niedrigsten wirksamen und letalen Dosis (mg/kg Maus) auch die maximal zeitliche Wirkung sowie das für jede Verbindung beobachtete Substanzbild angegeben. Danach wirken die Imidazolone 38 und 55 in hohen Dosen narkotisch. Bei Überdosierung tritt der Tod als Folge zentraler Depression ein. Als anticholinergisch haben sich die Oxazolone-(2) 17 und 23 erwiesen.

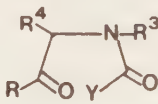
Die biologische Aktivität der von uns synthetisierten Verbindungen findet sich auch bei den 4-phenylsubstituierten Oxazolonen-(2) ²⁰⁻²²).

10. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Ringschlußreaktionen von N-un- und N-monosubst. α -Aminoketonen mit reaktiven Carbonylverbindungen wie N.N'-Carbonyl-di-imidazol, Chlorameisensäureestern und Isocyanaten zu Oxazolonen-(2) und Imidazolonen-(2).

Zur Klärung der einzelnen Reaktionswege wurden die Zwischenprodukte - die β -Oxoalkylamide mit $Y = \text{Im}$ (Im = Imidazolyl-(1)), OR^1 und NHR^1 isoliert.

Tab. 10.1 Synthetisierte β -Oxoalkylderivate

 $Y = \text{Im}, \text{OR}^1, \text{NHR}^1$					
R^3	R^4	R^5	R^3	R^4	R^5
H	H	C_6H_5	H	C_6H_5	C_6H_5
H	H	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	H	C_6H_5	Me
H	H	$3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Me	H	C_6H_5
H	Me	C_6H_5	C_6H_5	H	C_6H_5

Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9)

Reaktionen der α -Aminoketon-Hydrosalze mit N.N'-Carbonyl-di-imidazol führen in absol. THF in der Kälte (0°) bei max. zwei Stunden Reaktionsdauer zu den entsprechenden Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden in brauchbaren bis guten Ausbeuten. Höhere Reaktionstemperaturen sowie längere Reaktionszeiten bewirken bei der Umsetzung N-unsubst. α -Aminoketone ($Y = \text{Im}$, $R^3 = \text{H}$) zunehmende Harzbildung - wahrscheinlich aus intermediär entstehenden α -Isocyanatoketonen - während sich die intermediär entstehenden

Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide mit $R^3 = \text{Me, Ph}$ unter diesen Bedingungen fast quantitativ in die jeweiligen N-substituierten Oxazolone-(2) umwandeln.

Obwohl die Imidazolide 9 eine reaktive Verbindungsklasse darstellen, erwiesen sie sich gegen Wasser - völlig überraschend - weitgehend inert. So lassen sie sich nicht nur durch einfaches Waschen mit Eiswasser vom Imidazol-hydrosalz befreien, sondern sich sogar in wässriger Phase darstellen. Hierzu ist ein doppelter Überschuß an CDI erforderlich, da ein Teil hydrolysiert. Die Imidazolide fallen in sehr reiner Form in wenigen Minuten an - Cyclisierungen und Verharzungen treten nicht auf.

Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide N-unsubst. α -Amino-ketone stellen verkappte α -Isocyanatoketone dar, die bisher in der Literatur nicht beschrieben worden sind. Wegen ihrer leichten Cyclisierbarkeit zu Oxazolonen-(2) ist ihre Isolierung aus den entsprechenden Imidazoliden nicht möglich, jedoch ist es uns gelungen, sie IR-spektroskopisch nachzuweisen.

In CHCl_3 gelöst dissoziieren diese Imidazolide in die α -Isocyanatoketone und Imidazol, erkennbar an der im IR-Spektrum auftretenden Isocyanatbande bei 2250 cm^{-1} . Ihre Intensität wächst mit steigender Temperatur; Intensitätsanstieg beobachtet man auch bei Zusatz einer Lösung von HCl in CHCl_3 , da das durch die Dissoziation gebildete Imidazol als Hydrochlorid abgefangen und damit eine Gleichgewichtsverschiebung bewirkt wird.

Die Intensität der Isocyanatbande nimmt im Laufe der Zeit infolge Oxazolone-Bildung ab (geprüft bei 53°). Diesem Befund entsprechend lassen sich Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (aus N-unsubst. α -Aminoketonen) durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt präparativ in Oxazolone-(2) umwandeln.

Zu klären war nun, ob die nachgewiesenen α -Isocyanato-ketone eine notwendige Zwischenstufe (Weg A1) dieser Oxazolon-(2)-Bildung sind oder ob auch der direkte Angriff des Sauerstoffatoms vom Alkylrest (Enol-Form) am Azolid-carbonyl-C-Atom (Weg A2) möglich ist.

Die zu diesem Zweck durchgeführte Differentialthermoanalyse des Imidazolids 9a zeigt neben dem endothermen Schmelzvorgang zwei exotherme Vorgänge, die Dissoziation und die Cyclisierung. Dies spricht für Reaktionsweg A1. Da aber sowohl die Cyclisierung der Imidazolide N-monosubst. α -Aminoketone - aus denen die Bildung eines Isocyanats unmöglich ist - zu Oxazolonen-(2) als auch deren Aminolyse zu Harnstoffderivaten gelingt, läßt sich Reaktionsweg A2 nicht ausschließen.

β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10)

Die Synthese von β -Oxoalkyl-carbamidsäureestern ($Y = OR^1$) aus α -Aminoketonen und Chlorameisensäureäthylester ($R^1 = \text{Ät}$) und -phenylester ($R^1 = \text{Ph}$) verläuft nach einem bekannten Verfahren zufriedenstellend.

Die Cyclisierung dieser β -Oxoalkyl-derivate ($Y = OR^1$) zu Oxazolonen-(2) wurde zunächst nach zwei ebenfalls bekannten - allerdings nur in Einzelfällen erfolgreichen - Methoden, nämlich der a) Thermolyse und b) Einwirkung von Basen versucht. Beide Verfahren erweisen sich für die Synthese von Oxazolonen-(2) als wenig geeignet.

Die Thermolyse bestätigt zwar die schon in der Diplomarbeit festgestellte Spaltungstendenz der β -Oxoalkyl-carbamidsäureester in Abhängigkeit vom Rest R^1 , jedoch liegen die Ausbeuten an Oxazolone-(2) jeweils unter 10 %.

Auch das Behandeln der β -Oxoalkyl-carbamidsäureäthylester mit äthanolischer KOH führt lediglich beim Derivat 10e zum Oxazolon-(2) 18.

Als neuer Weg (c) wurde die Umsetzung der β -Oxoalkyl-carbamidsäureäthylester mit N.N'-Carbonyl-di-imidazol gefunden. Er führt beim N-Phenacyl-carbamidsäureäthylester (10a) sowie

bei den Urethanen 10b und 10f direkt zu den Cyclisierungsprodukten, den Oxazolonen-(2). Das 5-Phenyl-oxazolon-(2) (13) sowie das 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolon-(2) (15) wird auf diese Weise sogar quantitativ gewonnen. Seltsamerweise setzten sich die übrigen untersuchten Äthylurethane nicht im gewünschten Sinne um. Sie konnten unverändert aus der Reaktionslösung gewonnen werden.

β -Oxoalkyl-harnstoffderivate (11)

Die bisher nur vereinzelt bekannten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate lassen sich auf drei verschiedenen Wegen darstellen:

- a) Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamiden mit Aminen
- b) Aminolyse von Imidazol-N-carbonsäureamiden mit α -Aminoketonen
- c) Umsetzung von Isocyanaten mit α -Aminoketonen

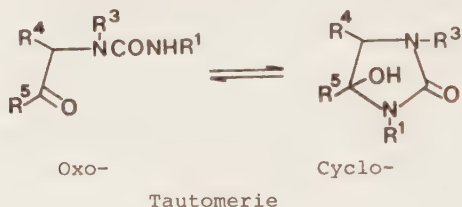
Verfahren a stellt nur eine unzureichende Methode zur Synthese der genannten Verbindungsklasse dar, da als Konkurrenzreaktion auch die Bildung des Oxazolonderivats abläuft. Ein weiterer Nachteil besteht in der relativ langen Reaktionsdauer.

Bei Verfahren b ist zwar die Bildung von Oxazolonen-(2) von vornherein ausgeschlossen, jedoch erlaubt die für diese Synthese erforderliche Reaktionsbedingung (Siedehitze) lediglich die Darstellung stabiler β -Oxoalkyl-harnstoffderivate.

Die Umsetzung von α -Aminoketonen.HCl mit Isocyanaten (c) und Triäthylamin als Säurefänger in absol. Aceton in der Kälte (Weg c) verläuft dagegen zufriedenstellend.

Nach den IR- und NMR-Spektren der synthetisierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivate stellt diese Verbindungs-

klasse ein Beispiel für die bisher nur wenig beschriebene Cyclo-Oxo-Tautomerie dar.



Die Ketten-Struktur (Oxoform) dominiert in DMSO bei den α -unsubstituierten β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten ($R^4 = H$), während ihre α -substituierten Vertreter vorwiegend in der Ring-Struktur (Cycloform) vorliegen. Zwei Derivate dieser Verbindungsklasse 11k und 11s zeigen in ihren NMR-Spektren ein tautomeres Gleichgewicht zwischen der Oxo- und Cyclo-Form im Verhältnis 3 : 1.

Die Überführung der β -Oxoalkyl-harnstoffderivate in Imidazolone-(2) gelingt glatt durch Erhitzen. Diese Cyclisierung verläuft wahrscheinlich über das im NMR-Spektrum erkennbare Cyclo-Tautomere, aus denen durch Wasserabspaltung das Imidazolone-(2) entsteht.

Die Struktur aller neu dargestellten Verbindungen konnte auf spektroskopischem Wege gesichert werden.

Das massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2) wurde am 5-Phenyl-oxazolone-(2) (13), 5-(4-Chlorphenyl)-oxazolone-(2) (15) sowie am 1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazolone-(2) (42) durch Hochauflösung und metastabilen Spektren nach der DADI-Methode eingehender untersucht.

Danach fragmentieren beide Verbindungsklassen u.a. unter HNCO- sowie HCN-Verlust. In ihren Massenspektren finden sich die Massenzahlen der Aziriniumionen. Die Stabilität des Benzoylkations läßt sich mit dem isoelektronischen

protonierten Benzonitrilkation vergleichen; entsprechend werden beide Ionen aus dem Molekülradikalion gebildet. Ihre Bildung ist der dominierende Primärprozeß sowohl bei den Oxazolonen-(2) als auch bei den Imidazolonen-(2).

Die biologische Aktivität der Oxazolone-(2) und Imidazolone-(2) wurde an einigen Derivaten pharmakologisch geprüft. Beide Verbindungsklassen verursachen nach den Ergebnissen der Tierversuche eine allgemeine Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentral-Nervensystems (Hypnotica) sowie anticonvulsive Symptome (Antiepileptica).

11. Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in einem Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach KOFLER bestimmt und sind nicht korrigiert.- Die verwendeten Lösungsmittel wurden destilliert und wie üblich absolutiert.- Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie der Freien Universität Berlin ausgeführt; die CHN-Bestimmungen wurden mit einem F&M-Carbon-Hydrogen-Nitrogen-Analyser Modell 185 und einem PERKIN ELMER 240 Elemental Analyser durchgeführt.- Die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Gerät Modell 257 als KBr-Preßlinge aufgenommen. Für die IR-spektroskopische Untersuchung des Gleichgewichts Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamid $\rightleftharpoons$ α -Isocyanatoketon und Imidazol wurde eine heizbare Flüssigkeitskuvette mit NaCl-Fenstern der PERKIN-ELMER & Co GmbH verwendet.- Zur Aufzeichnung der NMR-Spektren diente ein VARIAN A-60A Spektrometer (60 MHz) bzw. ein VARIAN XL 100 (100 MHz) mit TMS als innerem Standard.- Die Massenspektren wurden mit einem VARIAN M-66 bzw. VARIAN MAT CH-5 Massenspektrometer aufgenommen.- Die DTA-Aufnahmen wurden mit einem Thermo-Analyser der Fa. METTLER angefertigt.

Für die Aufnahmen der IR-Spektren sei Frau E. Sommer und Frau S. Augustin, für die NMR-Spektren Herrn Dr. K. Roth, Frl. G. Dreke und Frau W. Brauer und für die Massenspektren Herrn Dr. G. Holzmann, Frau B. Donners und Frl. U. Meyer gedankt. Mein besonderer Dank gilt Frau B. Vasak für ihre stete Hilfsbereitschaft und Frau Kamprath und Frl. G. Witzmann für die Ausführung der Elementaranalysen.

11.1 α -Aminoketone und ihre Hydrosalze

Phenacylamin-hydrochlorid/hydrobromid (8a)¹⁷⁶⁾

Verfahren: Hexamethylentetramin-Methode

Ausb. 82% Schmp. 198-9⁰ (Äthanol) (Lit. 186-7⁰)

Hydrochlorid: Schmp. 185-7⁰ (Äthanol)

4-Chlorphenacylamin-hydrochlorid/hydrobromid (8b)¹⁷⁷⁾

Verfahren: Hexamethylentetramin-Methode

Ausb. 58% Schmp. 286-8⁰ (Äthanol) (Lit. 290⁰)

α -Aminoaceto-veratron-hydrochlorid/hydrobromid (8c)¹⁷⁶⁾

Verfahren: Hexamethylentetramin-Methode

Ausb. 77% Schmp. 224-6⁰ (Äthanol/Aceton)
(Lit. 221⁰)

α -Aminopropiophenon-hydrochlorid (8d)¹⁷⁸⁾

Verfahren: GABRIELsche Aminsynthese

Ausb. 60% Schmp. 188-90⁰ (Äthanol/Äther)
(Lit. 183-4⁰)

Desylamin-hydrochlorid (8e)⁹²⁾

Verfahren: Reduktion des entsprechenden Oximino-ketons

Ausb. 52% Schmp. 238-40⁰ (Methanol)
(Lit. 243⁰)

α -Amino- α -phenyl-aceton -hydrochlorid (8f)¹⁷⁹⁾

Verfahren: NEBER-Umlagerung des entsprechenden
p-Toluolsulfoesters

Ausb. 73% Schmp. 220-2⁰ (Äthanol/Äther)
(Lit. 205-8⁰)

Acetat_des_Diketals: Ausb. 44% Schmp. 141⁰
(Lit. 141⁰)

N-Methyl-phenacylamin-hydrochlorid (8g)¹⁸⁰⁾

Verfahren: Saure Hydrolyse von Oxazolonen-(2)

Ausb. 81% Schmp. 225⁰ (Äthanol/Äther)
(Lit. 219⁰)

N-Phenyl-phenacylamin (8h)¹⁸¹⁾

Verfahren: Reaktion von Aminen mit α -Halogenketonen

Ausb. 25% Schmp. 110-2⁰ (Äthanol/Wasser)
(Lit. 93⁰)

11.2. Umsetzung von α -Aminoketonen mit
N.N'-Carbonyl-di-imidazol

N.N'-Carbonyl-di-imidazol (12)¹⁷⁴⁾

Verfahren: Umsetzung von Imidazol mit Phosgen in
absol. THF im Mol-Verhältnis 4 : 1.

Ausb. 80% Schmp. 104-5⁰ (THF)
(Lit. 114-6⁰)

Orientierender Versuch mit Phenacylamin-hydrosalz (8a)
und 12

1.71 g (10 mMol) 8a wurden in 100 ml absol. THF vorgelegt und bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit einem Überschuß von 12 (3.24g; 20 mMol; gelöst in 50 ml absol. THF) versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionslösung filtriert und bei 40-50⁰ im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand enthielt drei identifizierbare Verbindungen

Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a)
5-Phenyl-oxazolone-(2) (13)
und 3-(Phenacyl-carbamoyl)-5-phenyl-
oxazolone-(2) (14)

11.2.1. Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamide

Die Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamide 9a-9g lassen sich nach den zwei nachstehend beschriebenen Verfahren darstellen (Abänderungen sind bei den einzelnen Substanzen jeweils angegeben).

a) Das jeweilige α-Aminoketon-hydrosalz wird in absol. THF bei 0° unter Rühren suspendiert. Die Zugabe von CDI (Überschuß) erfolgt entweder durch Zutropfen seiner Lösung innerhalb von 20 Minuten oder einfacher durch Versetzen der Suspension mit festem 12 im Überschuß. Nach zweistündigem Rühren bei 0° wird vom Unlöslichen abgesaugt und der erhaltene Rückstand 2x mit absol. THF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis fast zur Trockne bei etwa 30° im Vakuum eingengt. Das meist durch Imidazol und 12 verunreinigte, ölig anfallende Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamid wird auf 0° gekühlt und auf einmal mit einer größeren Menge Eiswasser versetzt, wobei sich das rohe β-Oxoalkylamid der Imidazol-N-carbonsäure abscheidet.

b) Die auf 0° gekühlte, α-Aminoketon-hydrosalz-haltige wässrige Lösung wird unter starkem Rühren mit der zweifachen Menge an CDI versetzt. Innerhalb weniger Minuten scheidet sich das jeweilige Imidazol-N-carbonsäure-β-oxoalkylamid ab. Nach etwa 15 Minuten wird abgesaugt bzw. mit Essigester ausgeschüttelt und über P₄O₁₀ bzw. Natriumsulfat getrocknet.

Imidazol-N-carbonsäure-phenacylamid (9a)¹⁸⁶⁾

Verfahren:	a	b	
Ansatz	: 7.70g (45 mMol)	1.71g (10 mMol)	<u>8a</u>
	15.07g (93 mMol)	3.24g (20 mMol)	<u>12</u>
	in 200 ml absol. THF	in 50 ml Wasser	
Ausb.	4.33g (42%)	2.08g (91%)	
	Schmp. 111-2°	(Dioxan/Ligroin)	

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.1

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 229

NMR-Spektrum (in Dioxan- d_6): δ = 4.88 (d, 2H, J=8Hz, N-CH₂); 7.04 (d, 1H, J=2Hz, heterocycl.CH); 7.40-7.73 (m, 3 arom. und 1 heterocycl. CH und ein NH); 7.94-8.25 (m, 2 arom und 1 heterocycl. CH). - MS : m/e 229 (5%); 161 (46%); 122 (29%); 117 (7%); 105 (100%); 77 (100%); 68 (100%).

$C_{12}H_{11}N_3O_2$	(229.2)	Ber. C 62.87	H 4.84	N 18.33
		Gef. C 63.53	H 4.60	N 18.41

Imidazol-N-carbonsäure-4-chlorphenacylamid (9b)

Verfahren:	a	b	
Ansatz :	5.23g (25.4 mMol)	2.06g (10.0 mMol)	<u>8b</u>
	8.10g (50.0 mMol)	3.24g (20.0 mMol)	<u>12</u>
	in 200 ml absol. THF	in 50 ml Wasser	
Ausb.	6.71g (100%)	1.90g (72%)	
	Schmp. 165-7° (m. Aceton gewaschen)		

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.2

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 263

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): s. Abb. 8.10

MS : s. Abb. 8. 20

$C_{12}H_{10}ClN_3O_2$	(263.7)	Ber. Cl 13.45
		Gef. Cl 13.71

Imidazol-N-carbonsäure-3.4-dimethoxyphenacylamid (9c)

Verfahren:	a	b	
Ansatz :	9.32g (40 mMol)	2.33g (10 mMol)	<u>8c</u>
	16.20g (O.10 Mol)	3.24g (20 mMol)	<u>12</u>
	in 200 ml absol. THF	in 50 ml Wasser	
Roh-Ausb.:	9.25g (80%)	2.60g (90%)	
Analysenprobe:	Schmp. 147-50° (Äthanol/Petroläther)		

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, lediglich Massenzahl vom entsprechenden Oxazolone (2) bei m/e 221

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 3.28 (breit, 1 NH); 3.93 (s, 3H, -OCH₃); 3.95 (s, 3H, -OCH₃); 4.86 (d, 2H, J=8Hz, N-CH₂); 6.90 (d, 1 heterocycl. CH, J=2Hz); 7.00-7.23 (m, 1 arom. CH); 7.38 (d, 1 heterocycl. CH, J=2Hz); 7.50-7.90 (m, 2 arom. CH); 8.33 (s, 1 heterocycl. CH).
MS : m/e 221 (6%); 165 (30%); 106 (41%); 91 (100%).

C₁₄H₁₅N₃O₄ (289.3) Ber. C 58.12 H 5.23 N 14.53
 Gef. C 58.28 H 5.43 N 14.26

Imidazol-N-carbonsäure- α -methyl-phenacylamid (9d)

Verfahren: a b
 Ansatz : 3.72g (20 mMol) 1.86g (10 mMol) 8d
 8.10g (50 mMol) 3.24g (20 mMol) 12
 in 200 ml absol. THF in 50 ml Wasser
 Roh-Ausb.: 4.81g (99%) 1.53g (63%)
 Schmp. 60-2° (Essigester)

Die Substanz 9d ließ sich wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit nicht in analysenreiner Form gewinnen und wurde sofort weiterverarbeitet.

Imidazol-N-carbonsäure-desylamid (9e)

Verfahren: a
 Ansatz : 7.44g (30 mMol) 8e in 200 ml absol. THF
 8.10g (50 mMol) 12
 Ausb. 2.01g (22%)
 Schmp. 145° (über das Hydrochlorid gereinigt)

Die Isolierung des reinen Imidazolid 9e erfolgt über das Hydrochlorid, wobei man sich an das 12.1.1. Verfahren trockenes α -l-Asparagin anlehnt. Das 9e wird als 10% Hydrochlorid wässriger Ammoniaklösung in Aceton verdünnt, mit 10% wässriger Ammoniaklösung, so daß es in Aceton unlöslich wird. Das Produkt ist nach dieser Behandlung kristallin. Es schmilzt bei 145°.

brücken}; 1785 (ss, breit CO); - Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, lediglich Massenzahl des entsprechenden Oxazolons-(2) bei m/e 237. - NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 6.07 (breites s, 1H, Ph-CH); 7.00-8.42 (m, 10 arom. und 3 heterocycl. CH); 9.16 (breit, NH). - MS: m/e 237 (14%); 165 (4%); 132 (3%); 105 (100%).

$C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305.3)	Ber.	C 70.80	H 4.95	N 13.76
	Gef.	C 70.62	H 5.01	N 13.83

Imidazol-N-carbonsäure- α -phenyl-acetonylamid (9f)

Verfahren: b

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f in 50 ml Wasser
3.24g (20 mMol) 12

Roh-Ausb. 2.43g (100%) Schmp. 83-5°

IR-Spektrum (in KBr): 3360-2600 (NH...N-Wasserstoffbrücken); 1775 (s, Im-CO); 1700 (s, Ketocarbonylgr.)/cm.

Das Imidazolid 9f ist ebenfalls leicht zersetzlich. Es wurde sofort weiterverarbeitet.

Imidazol-N-carbonsäure-methylphenacylamid (9g)

Verfahren: b

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8g in 50 ml Wasser
3.24g (20 mMol) 12

Ausb. 1.39g (57%) Schmp. 117-20° (nach Waschen m. Aceton)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.4

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, nur Massenzahl des entsprechenden Oxazolons-(2) bei m/e 175

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 3.15 (s, 3H, N-CH₃); 4.87 (s, 2H, N-CH₂); 7.06 (d, 1 heterocycl. CH, J=2Hz); 7.24-7.70 (m, 3 arom. und 1 heterocycl. CH); 7.86-8.06 (m, 2 arom. und 1 heterocycl. CH).

MS: m/e 175 (100%); 132 (1%); 117 (15%); 105 (60%); 90 (10%); 89 (10%); 81 (30%); 77 (35%); 68 (50%).

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (243.3)

Ber. N 17.28

Gef. N 17.17

11.3 β -Oxoalkyl-carbamidsäureester

Die β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10) werden aus den α -Aminoketonhydrosalzen mit Chlorameisensäureäthylester bzw. -phenylester nach den zweistehend beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Verfahren: a Die unten angegebene Menge des α -Aminoketonhydrosalzes wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 100 ml Äther überschichtet. Zu dem auf 0° gekühlten 2-Phasen-Gemisch wird unter kräftigem Rühren ein halbes Äquivalent des einzusetzenden Chlorameisensäureesters - gelöst in ca. 50 ml Äther - zugetropft. Dann läßt man gleichzeitig mit dem restlichen Ester eine NaOH-Lösung zu dem Reaktionsgemisch zufließen. Danach wird noch eine halbe Stunde bei 0° gerührt und dann aufgearbeitet. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Extrakte werden vereinigt, 2x mit Kaliumcarbonat geschüttelt und getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers im Vakuum erhält man das rohe Urethanderivat.

Verfahren: b Die unten angegebene Menge des α -Aminoketons.HX wird in 100 ml Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren mit Chlorameisensäureester versetzt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Lösung von $NaHCO_3$ bei 0° in Gang gebracht. Nach einer Stunde Rühren kann das rohe Urethanderivat 10 abgesaugt oder

ausgeschüttelt werden.

N-Phenacyl-carbamidsäureäthylester (10a) ¹⁷⁶⁾

Verfahren: b

Ansatz : 4.28g (25 mMol) 8a
5.45g (50 mMol) Chlorameisensäureäthylester
8.40g (100 mMol) NaHCO₃ gelöst in 100 ml Wasser

Ausb. 5.00g (97%) Schmp. 52-3° (Ligroin)

Lit. ¹⁷⁶⁾ 57°

IR-Spektrum (in KBr): 3390 (s, NH); 1730 (s, CO-O);
1690 (s, CO)/cm.

N-(4-Chlorphenacyl)-carbamidsäureäthylester (10b)

Verfahren: a

Ansatz : 2.06g (10 mMol) 8b
2.18g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
1.20g (30 mMol) NaOH gelöst in 50 ml Wasser

Ausb. 2.40g (99%) Schmp. 145-7° (Aceton/Äther)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.5

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 241

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.11

MS: s. Abb. 8.21

C₁₁H₁₂ClNO₂ 241.7

Ber.	C 54.67	H 5.01	N 5.80	Cl 14.57
Gef.	C 54.43	H 5.01	N 5.86	Cl 14.69

N-(3.4-Dimethoxyphenacyl)-carbamidsäureäthylester (10c)

Verfahren: a b

Ansatz : 4.64g (20 mMol) 4.64g (20 mMol) 8c
 3.27g (30 mMol) 3.27g (30 mMol) ClCOOÄt
 5.00g (60 mMol) 2.00g (50 mMol) NaOH

Ausb. 0.93g (19%) 2.50g (47%)
 Schmp. 98° (Äthanol/Petroläther)

IR-Spektrum (in KBr): 3360 (s, NH); 1700 (s, CO-O);
 1670 (s, CO)/cm. - Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch):
 267 - NMR-Spektrum (in Aceton-d₆): δ = 1.17 (t, 3H,
 C-CH₃); 3.82; 383 (s;s, je 3H; 2x -OCH₃); 4.04 (q, 2H,
 -CH₂-C); 4.54 (d, 2H, N-CH₂); 6.15 (breit, 1 NH);
 6.95 (d, 1 arom. CH); 7.40-7.70 (m, 2 arom. CH).
MS : m/e 267 (41%); 223 (13%); 165 (100%); 137 (63%);
 77 (43%).

C₁₃H₁₇NO₅ (267.3) Ber. C 58.42 H 6.41 N 5.24
 Gef. C 58.12 H 6.39 N 5.17

N-(α -methylphenacyl)-carbamidsäureäthylester (10d)²⁰¹⁾

Verfahren: a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8d
 2.16g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
 1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.50g (68%) Schmp. 27-9° (Ligroin)
 Kp. ²⁰⁷⁾_{0.04} 120°

Identifizierung durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren

N-Desyl-carbamidsäureäthylester (10e)

Verfahren: a

Ansatz : 2.48g (10 mMol) 8e
 2.16g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
 1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 2.05g (73%)

Schmp. 105-7° (Äther/Petroläther)

IR-Spektrum (in KBr): 3380 (s, NH); 1715 (s, CO-O);
1680 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, lediglich
Massenzahl des entsprechenden Oxazolons-(2) 18

NMR-Spektrum (in CCl₄): δ = 1.02 (t, 3H, C-CH₃);
4.09 (q, 2H, C-CH₂-O); 6.27 (s, breit, 1NH und 1 Ar-CH);
7.10-7.50 (m, 8 arom. CH); 7.80-8.06 (m, 2 arom. CH).

MS : m/e 237 (31%); 226 (66%); 214 (38%); 195 (16%);
170 (15%); 169 (15%); 142 (17%); 141 (20%); 132 (25%);
105 (100%).

C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	(283.3)	Ber. C 72.06	H 6.05	N 4.94
		Gef. C 72.29	H 6.14	N 4.70

N-(α -phenylacetyl)-carbamidsäureäthylester (10f)

Verfahren: a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f
2.16g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.80g (81%) Schmp. 82-3° (Petroläther)

Lit.¹⁸⁹⁾ 84.5-85.5°

(Identifizierung durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren)

N-Methyl-N-phenacyl-carbamidsäureäthylester (10g)

Verfahren: a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8g
2.16g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.20g (54%) Kp₁₄ 180-2°

Kp₁₆²⁰²⁾ 181-3°

N-Phenyl-N-phenacyl-carbamidsäureäthylester (10h)

Verfahren: a

Ansatz : 2.10g (10 mMol) 8h
2.16g (20 mMol) Chlorameisensäureäthylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.75g (62%) Schmp. 64-6° (Petroläther)
Lit.³⁾ 66°

N-Phenacyl-carbamidsäurephenylester (10i)¹⁸⁶⁾

Verfahren: b

Ansatz : 1.71g (10 mMol) 8a
3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester
4.20g (50 mMol) NaHCO₃

Ausb. 2.02g (79%) Schmp. 82-4° (Benzol/Ligroin)

IR-Spektrum (in KBr): 3370 (s, NH); 1720 (s, CO-O);
1705 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, lediglich
Massenzahl des entsprechenden Oxazolons-(2) 13

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 4.82 (d, 2H, J=8Hz, N-CH₂);
6.15 (breit, 1 NH); 7.10-7.74 (m, 8 arom. CH); 7.90-8.20
(m, 2 arom. CH).

MS : m/e 161 (100%); 148 (68%); 132 (6%); 117 (10%);
116 (3%); 105 (58%).

C₁₅H₁₃NO₃ (255.3) Ber. N 5.49
Gef. N 5.21

N-(4-Chlorphenacyl)-carbamidsäurephenylester (10k)

Verfahren: a

Ansatz : 2.06g (10 mMol) 8b
3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 2.80g (97%) Schmp. 134° (Äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3360 (s, NH); 1745 (s, CO-O);
1685 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): δ = 4.63 (d, 2H, J=5Hz, N-CH₂);
6.60-7.70 (m, 7 arom. CH); 7.90-8.20 (m, 2 arom. CH und
1 NH). - MS : m/e 196 (26%); 139 (46%); 111 (29%);
94 (100%).

C₁₅H₁₂ClNO₃ (289.7)

Ber.	C 62.19	H 4.18	N 4.84	Cl 12.24
Gef.	C 62.21	H 4.29	N 4.68	Cl 12.40

N-(3.4-Dimethoxyphenacyl)-carbamidsäurephenylester (101)

Verfahren: b

Ansatz : 2.32g (10 mMol) 8c

3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester

4.20g (50 mMol) NaHCO₃

Ausb. 1.10g (35%) Schmp. 107-9° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3400 (m, NH); 1725 (s, CO-O);
1675 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 315

NMR-Spektrum (in Aceton- d_6): δ = 3.85; 3.87 (s ; s, je
3H, 2x -OCH₃); 4.69 (d, 2H, J=9Hz, N-CH₂); 6.80 (breit,
1 NH); 6.90-7.77 (m, 8 arom. CH).

MS : m/e 315 (7%); 221 (96%); 165 (42%); 120 (2%);
107 (4%); 94 (25%).

C₁₇H₁₇NO₅ (315.3)

Ber.	C 64.75	H 5.43	N 4.44
Gef.	C 64.88	H 5.42	N 4.49

N-(α -Methylphenacyl)-carbamidsäurephenylester (10m)

Verfahren: a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8d

3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester

1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 2.55g (95%) Schmp. 96-7° (Ligroin)

IR-Spektrum (in KBr): 3400 (s, NH); 1725 (ss, CO-O);
1690 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -

NMR-Spektrum (in CDCl_3): δ = 1.46 (d, 3H, J=12Hz, C-CH₃);
5.44 (quintett, 1H, J=2Hz, N-CH-C); 6.40 (breit, 1 NH);
7.04-7.75 (m, 8 arom. CH); 7.94-8.25 (m, 2 arom. CH).

MS : m/e 176 (19%); 105 (68%); 94 (80%); 77 (60%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	(269.3)	Ber. C 71.36	H 5.61	N 5.20
		Gef. C 71.40	H 5.63	N 5.07

N-Desyl-carbamidsäurephenylester (10n)

Verfahren: a

Ansatz : 2.48g (10 mMol) 8e
3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.80g (55%) Schmp. 115-7° (Äther/Petrol-
äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3400 (s, NH); 1735 (s, CO-O);
1675 (s, CO).

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 331

NMR-Spektrum (in CDCl_3): δ = 6.34 (d, 1H, J=7Hz, Ar-CH-N);
6.62 (breit, 1 NH); 6.90-7.60 (m, 13 arom. CH); 7.72-8.05
(m, 2 arom. CH).

MS : m/e 331 (9%); 247 (12%); 186 (12%); 166 (51%);
192 (100%); 178 (69%); 166 (28%); 160 (51%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	(331.4)	Ber. C 76.15	H 5.19	N 3.94
		Gef. C 76.12	H 5.17	N 4.13

N-(α -Phenylacetyl)-carbamidsäurephenylester (10o)

Verfahren: a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f
3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester

1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 1.10g (60%) Schmp. 72-4° (Benzol/Petroläther)

IR-Spektrum (in KBr): 3360 (m, NH); 1740 (s, CO-O);
1710 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 269

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 2.12 (s, 3H, CH₃-CO);
5.45 (d, 1H, J=10Hz, Ar-CH-N); 6.55 (breit, 1 NH);
7.00-7.60 (m, 10 arom. CH).

MS : m/e 269 (1%); 225 (39%); 182 (9%); 175 (7%);
153 (3%); 132 (100%); 106 (21%); 104 (23%).

C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	(269.3)	Ber. C 71.36	H 5.61	N 5.20
		Gef. C 71.10	H 5.81	N 5.10

N-Phenyl-N-phenacyl-carbamidsäurephenylester (10p)

Verfahren: a

Ansatz : 2.10g (10 mMol) 8h
3.14g (20 mMol) Chlorameisensäurephenylester
1.20g (30 mMol) NaOH

Ausb. 2.00g (60%) Schmp. 118-20° (Benzol/Petrol-
äther)

IR-Spektrum (in KBr): 1725 (s, CO-O); 1700 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 331

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 5.20 (s, 2H, CH₂-N-Ar);
7.1C-7.80 (m, 13 arom. CH); 7.95-8.20 (m, 2 arom. CH).

MS : m/e 331 (3%); 238 (100%); 237 (98%); 196 (100%);
195 (100%); 167 (44%); 154 (100%); 133 (55%); 119 (55%).

C ₂₁ H ₁₇ NO ₃	(331.4)	Ber. C 76.12	H 5.17	N 4.23
		Gef. C 76.07	H 5.26	N 3.96

11.4 β -Oxoalkyl-harnstoffderivate und 5-Hydroxy-imidazolidone-(2)

11.4.1 Verfahren zur Darstellung der β -Oxoalkyl-harnstoff-derivate bzw. der 5-Hydroxy-imidazolidone

Verfahren: a Das einzusetzende Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamid (9) wird in absol. THF gelöst und mit frisch destilliertem Amin bei Raumtemperatur versetzt. Nach 24 Stunden wird aufgearbeitet, indem die Reaktionslösung eingengt und der erhaltene Rückstand mit Äthanol umkristallisiert wird.

Diese Methode wurde lediglich mit dem Imidazolid 9a versucht, da bei dieser Reaktion die Ausbeute an Harnstoffderivat 11 durch die Bildung des Nebenproduktes, des Oxazolons-(2) stark herabgesetzt wird.

Verfahren: b Die Komponenten α -Aminoketonhydrosalz und Imidazol-N-carbonsäureamid (aus Aminen) werden in äquimolaren Mengen in absol. THF zwei Stunden auf Rückfluß gehalten. Nach Abkühlen wird filtriert, eingengt und der meist ölige Rückstand mit Wasser versetzt. Das rohe Harnstoffderivat 11 ist nach ein- bis zweimaliger Umkristallisation meist analysenrein. Diese Synthese eignet sich auf Grund der Reaktionsbedingung (Siedehitze) lediglich für die Darstellung von stabilen β -Oxoalkyl-harnstoffderivaten (11).

Verfahren: c Zu einer Suspension eines α -Aminoketonhydrosalzes in absol. Aceton wird bei 0° das einzusetzende Isocyanat zugegeben. Danach tropft man Triäthylamin - gelöst in absol. Aceton - vorsichtig zu dem Reaktionsgemisch. Nach zwei Stunden Rühren bei 0° ist die Umsetzung beendet. Die abgekühlte Reaktionslösung wird filtriert. Durch Waschen des Rückstandes mit Wasser wird festgestellt, ob dieser aus rohem Harnstoff 11 oder aus Triäthylaminhydrosalz besteht. Die Acetonlösung wird zur Hälfte eingengt und bei 0° mit Wasser versetzt. Das

sich abscheidende rohe Harnstoffderivat 11 wird abgesaugt und umkristallisiert.

N-Phenyl-N'-phenacyl-harnstoff (11a)

Verfahren: a

Ansatz : 1.15g (5 mMol) 9a in 100 ml absol. THF
0.90g (10 mMol) Anilin
Ausb. 0.30g (24%) 11a und
80mg (10%) 5-Phenyl-oxazolone-(2) (13)

Verfahren: b

Ansatz : 1.71g (10 mMol) 8a
1.87g (10 mMol) Imidazol-N-carbonsäure-
anilid (30)
in 120 ml absol. THF
Roh-Ausb. 2.50g (100%) Schmp. 155-60°
Analysenprobe Schmp. 176-8° (Äthanol)

Verfahren: c

Ansatz : 1.71g (10 mMol) 8a
1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Roh-Ausb. 2.50g (100%) Schmp. 156-160°

IR-Spektrum (in KBr): 3315 (m, NH); 1688 (m, Ketocar-
bonylgr.); 1640 (s, N-CO-N); 1555 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 254

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 4.69 (d, 2H, J=5Hz, N-CH₂);
6.51 (t, 1 NH); 6.80-8.20 (m, 10 arom. CH); 8.85 (s, 1 NH).

MS : m/e 254 (13%); 236 (17%); 149 (18%); 135 (50%);
119 (29%); 105 (100%).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.3)	Ber. C 70.85	H 5.55	N 11.02
	Gef. C 70.64	H 5.43	N 10.99

N-Benzyl-N'-phenacyl-harnstoff (11b)

Verfahren: b

Ansatz : 4.28g (25 mMol) 8a

5.00g (25 mMol) Imidazol-N-carbonsäure-benzyl-
amid (31)

in 250 ml absol. THF unter Zusatz an Imidazol

Roh-Ausb. 2.00g (30%) Schmp. 132-5°

Analysenprobe Schmp. 136-7° (Benzol)

IR-Spektrum (in KBr): 3320 (s, NH); 1695 (Ketocarbonylgr.);
1625 (ss, N-CO-N); 1580 (ss, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 268

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 4.33 (Ph-CH₂); 4.79 (s, N-CH₂);
5.80 (breit, 2 NH); 7.20-7.70 und 7.83-8.10 (m, 10 arom.
CH).

MS : m/e 268 (12%); 250 (53%); 159 (41%); 105 (100%).

C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	(268.3)	Ber. C 71.62	H 6.01	N 10.44
		Gef. C 71.31	H 6.05	N 10.27

N- β -Phenäthyl-N'-phenacyl-harnstoff (11c)

Verfahren: b

Ansatz : 1.71g (10 mMol) 8a

2.15g (10 mMol) Imidazol-N-carbonsäure- β -phen-
äthylamid (32)

in 100 ml absol. THF

Roh-Ausb. 2.20g Schmp. 114-6°

Analysenprobe Schmp. 126-7° (Benzol/Petrol-
äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3380, 3320 (m, NH); 1700 (s, Keto-
carbonylgr.); 1635 (ss, N-CO-N); 1580 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 282

NMR-Spektrum (in Dioxan-d₆): δ = 2.75 (m, 2H, Ph-CH₂-C);
3.40 (m, 2H, Ph-C-CH₂-N); 4.66 (d, 2H, J=5Hz, N-CH₂-CO);
5.70 (t, 1 NH); 5.84 (t, 1 NH); 7.00-7.60 und 7.85-8.10
(m, 10 arom. CH).

MS : m/e 282 (19%); 264 (13%); 190 (27%); 160 (40%);

158 (40%); 134 (94%); 105 (100%).

$C_{17}H_{18}N_2O_2$	(282.4)	Ber. C 72.32	H 6.43	N 9.92
		Gef. C 72.16	H 6.50	N 9.91

1-Benzyl-4-methyl-5-hydroxy-5-phenyl-imidazolidon-(2) (11d)

Verfahren: b

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8d
2.01g (10 mMol) Imidazol-N-carbonsäure-benzyl-
amid (31)
in 100 ml absol. THF
Ausb. 2.00g (71%) Schmp. 188-90° (Benzol)

IR-Spektrum (in KBr): 3340 (breit, NH); 1690 (s, N-CO-N, cyclisch)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 282

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): s. Abb. 8.17

MS : m/e 282 (23%); 264 (17%); 210 (43%); 177 (30%); 149 (33%); 105 (100%).

$C_{17}H_{18}N_2O_2$	(282.4)	Ber. C 72.32	H 6.43	N 9.92
		Gef. C 72.40	H 6.49	N 9.86

N-Äthyl-N'-phenacyl-harnstoff (11e)

Verfahren: c

Ansatz : 1.71g (10 mMol) 8a
1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Roh-Ausb. 1.65g (80%) Schmp. 134-6°

Analysenprobe Schmp. 135-7° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3355, 3280 (s, NH); 1685 (s, Keto-carbonylgr.); 1620 (ss, N-CO-N); 1570 (Schulter, Amid II)cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 206

NMR-Spektrum (in THF- d_8): δ^o = 1.06 (t, 3H, C-CH₃); 3.16 (q, 2H, N-CH₂-C); 4.70 (s, 2H, N-CH₂); 5.10 (breit, 2 NH); 7.20-7.70 und 7.80-8.20 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 206 (3%); 188 (10%); 178 (7%); 105 (74%); 101 (100%).

C₁₁H₁₄N₂O₂ (206.2) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58
Gef. C 63.80 H 6.98 N 13.46

N-Phenyl-N'-(4-chlorphenacyl)-harnstoff (11f)

Verfahren: c

Ansatz : 2.10g (10 mMol) 8b
1.40g (11,6 mMol) Phenylisocyanat
3.00g (30 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 2.00g (69%) Schmp. 216-8° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3320 (s, NH); 1680 (s, Ketocarbo-nylgr.); 1630 (ss, N-CO-N); 1570 (ss, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 288

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): δ^o = 4.66 (d, 2H, J=5Hz, N-CH₂); 6.50 (t, 1 NH); 6.80-7.70 und 7.90-8.10 (m, 9 arom. CH); 8.85 (s, 1 NH).

MS : m/e 288 (26%); 270 (42%); 212 (12%); 194 (16%); 168 (47%); 148 (95%); 139 (100%).

C₁₅H₁₃ClN₂O₂ (288.7)
Ber. C 62.40 H 4.54 N 9.70 Cl 12.28
Gef. C 62.52 H 4.66 N 9.31 Cl 12.51

N-Äthyl-N'-(4-chlorphenacyl)-harnstoff (11g)

Verfahren: c

Ansatz : 2.10g (10 mMol) 8b
1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat
3.00g (30 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 1.70g (71%) Schmp. 190-3° (Aceton/wasser)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.6

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 240.7

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.12

MS: s. Abb. 8.24

C₁₁H₁₃ClN₂O₂ (240.7)

Ber. C 54.89 H 5.44 N 11.65 Cl 14.73

Gef. C 55.02 H 5.48 N 11.45 Cl 14.61

N-Phenyl-N'-(3.4-dimethoxyphenacyl)-harnstoff (11h)

Verfahren: c

Ansatz : 2.32g (10 mMol) 8c

1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat

2.00g (20 mMol) Triäthylamin

in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 1.70g (54%) Schmp. 197-9° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3345, 3320 (m, NH); 1680 (s, Keto-carbonylgr.); 1635 (s, N-CO-N); 1565 (m, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 314

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 4.67 (d, 2H, -CH₂-N);

6.58 (t, 1 NH); 6.80-7.84 (m, 8 arom. CH); 8.93 (s, 1 NH).

MS : m/e 314 (8%); 296 (3%); 196 (6%); 165 (100%);

138 (8%).

C₁₇H₁₈N₂O₄ (314.3)

Ber. C 64.95 H 8.91 N 5.77

Gef. C 64.95 H 8.84 N 5.71

N-Äthyl-N'-(3.4-dimethoxyphenacyl)-harnstoff (11i)

Verfahren: c

Ansatz : 2.32g (10 mMol) 8c

1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat

2.00g (20 mMol) Triäthylamin

in 100 ml absol. Aceton

Roh-Ausb. 1.10g (41%)

Schmp. 149-51°

Analysenprobe

Schmp. 153-5° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3350 (s, NH); 1695 (s, Ketocarbo-
nylgr.); 1625 (ss, N-CO-N); 1575 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 266

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 1.03 (t, 3H, C-CH₃);
3.07 (m, 2H, N-CH₂-C); 3.87; 389 (s; s, je 3H, 2x -OCH₃);
4.54 (d, 2H, CO-CH₂-N); 6.20 (m, 2 NH); 7.00-7.17 und
7.44-7.78 (m, 4 arom. CH).

MS : m/e 266 (9%); 248 (2%); 165 (100%).

$C_{13}H_{18}N_2O_4$	(266.3)	Ber. C 58.63	H 6.81	N 10.52
		Gef. C 58.41	H 6.84	N 10.22

N-Phenyl-N'-(α -methylphenacyl)-harnstoff (11k)

Verfahren: c

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8d
1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 0.67g (25%) Schmp. 151-3° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3340 (breit, NH); 1695 (s, Keto-
carbonylgr.); 1645 (s, N-CO-N); 1555 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 268

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.16

MS : m/e 268 (14%); 250 (33%); 162 (100%); 105 (22%).

$C_{16}H_{16}N_2O_2$	(268.3)	Ber. C 71.62	H 6.01	N 10.44
		Gef. C 71.51	H 6.05	N 10.43

1-Äthyl-5-hydroxy-4-methyl-5-phenyl-imidazolidon-(2) (11l)

Verfahren: c

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8d
1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin

in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 0.60g (27%) Schmp. 180-2° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3280 (ss, NH); 1680 (ss, N-CO-N, cyclisch)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 220

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ^f = 0.98 (t, 3H, C-CH₃); 2.93 (q, 2H, CH₂-C); 3.56 (m, CH-C); 6.08 (s, OH); 6,67 (breit, NH); 7.20-7.65 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 220 (17%); 202 (43%); 173 (21%); 116 (38%); 105 (100%).

C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	(220.3)	Ber. C 65.43	H 7.32	N 12.72
		Gef. C 65.19	H 7.31	N 12.44

4-Hydroxy-3.4.5-triphenyl-imidazolidon-(2) (11m)

Verfahren: c

Ansatz : 2.48g (10 mMol) 8e
1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 2.70g (82%) Schmp. 190-2° (Äthanol/Wasser)
Lit.⁹²⁾ 174-5°

Die in der Literatur beschriebene Verbindung wird als N-Desyl-N'-phenyl-harnstoff beschrieben⁹²⁾. Nach dem IR- sowie NMR-Spektrum liegt diese Verbindung aber eindeutig in ihrer cyclischen Form vor.

i-Äthyl-5-hydroxy-4.5-diphenyl-imidazolidon-(2) (11n)

Verfahren: c

Ansatz : 2.48g (10 mMol) 8e
1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Roh-Ausb. 2.00g (71%) Schmp. 183-5°
Analysenprobe Schmp. 191-3° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.7

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, lediglich Massenzahl des entsprechenden Imidazolons-(2)

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ^f = 0.95 (t, 3H, C-CH₃); 2.95 (m, 2H, N-CH₂-C); 4.73 (s, 1H, Ph-CH-N); 5.88 (s, 1 OH); 6.90-7.60 (m, 10 arom. CH).

MS : m/e 264 (20%); 255 (14%); 180 (8%); 128 (71%); 105 (76%); 104 (100%).

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	(282.4)	Ber. C 72.32	H 6.43	N 9.92
		Gef. C 72.34	H 6.55	N 9.77

5-Hydroxy-5-methyl-1.4-diphenyl-imidazolidon-(2) (110)

Verfahren: c

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f
1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat
3.00g (30 mMol) Triäthylamin
in 100 ml absol. Aceton

Ausb. 1.00g (37%) Schmp. 170-2° (n. Waschen mit Aceton)

IR-Spektrum (in KBr): 3400 (breit, NH); 1690 (s, N-CO-N, cyclisch)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 268

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ^f = 1.37 (s, 3H, CH₃-C-N); 4.68 (s, Ph-CH); 5.65 (s, 1 OH); 7.15-7.60 (m, 10 arom. CH); 8.60 (s, 1 NH).

MS : m/e 268 (20%); 250 (33%); 225 (12%); 182 (23%); 136 (31%); 118 (18%); 106 (100%); 105 (15%).

C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	(268.3)	Ber. N 10.44
		Gef. N 10.70

Versuch zur Synthese von N-Äthyl-N'-(α -phenylacetyl)-harnstoff (11p)

Verfahren: c

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f
 1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat
 3.00g (30 mMol) Triäthylamin
 in 100 ml absol. Aceton

Die Aufarbeitung der Reaktionslösung lieferte lediglich ein Öl, das innerhalb von 24 Stunden zum Imidazolonderivat cyclisierte. Bisher konnte 11p nicht analysenrein gewonnen werden. Dagegen gelang die Synthese des Diäthylketals 35 von 11p ohne jegliche Schwierigkeiten.

5-Hydroxy-3-methyl-1.5-diphenyl-imidazolidon-(2) (11q)

Verfahren: c

Ansatz : 3.72g (20 mMol) 8g
 2.60g (23.2 mMol) Phenylisocyanat
 4.00g (40 mMol) Triäthylamin
 in 200 ml absol. Aceton

Ausb. 3.90g (73%); Schmp. 148-50° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3260 (ss, NH); 1685 (s, N-CO-N, cyclisch)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 268

NMR-Spektrum (in THF-d₈): s. Abb. 8.13

MS : m/e 268 (6%); 250 (100%); 180 (37%); 149 (13%);

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268.3)	Ber. C 71.62	H 6.01	N 10.44
	Gef. C 71.65	H 6.04	N 10.38

N-Äthyl-N'-methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11r)

Verfahren: c

Ansatz : 3.72g (20 mMol) 8g
 2.00g (28.2 mMol) Äthylisocyanat

4.00g (40 mMol) Triäthylamin
in 200 ml absol. Aceton

Ausb. 1.00g (23%) Schmp. 105-6° (Aceton/Wasser)

Das Harnstoffderivat 11r zersetzt sich innerhalb weniger Tage, eine CHN-Analyse konnte wegen der eintretenden Zersetzung nicht durchgeführt werden.

IR-Spektrum (in KBr): 3370 (s, NH); 1690 (s, Ketocarbonyl-gr.); 1635 (s, N-CO-N); 1540 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 220

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 1.03 (t, 3H, C-CH₃); 2.91 (s, 3H, N-CH₃); 3.05 (m, 2H, N-CH₂-C); 4.84 (s, 2H, N-CH₂); 6.45 (breit, NH); 7.50-8.30 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 220 (25%); 202 (100%); 174 (59%); 115 (63%).

NN'-Diphenyl-N-phenacyl-harnstoff (11s)

2.10g (10 mMol) 8h werden mit 10 ml (10.94 mMol) Phenylisocyanat bei Raumtemperatur unter Rühren versetzt. Es tritt Wärmetönung ein, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach wenigen Minuten fällt das Harnstoffderivat 11s aus. Dieses wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und umkristallisiert.

Ausb. 2.40g (73%) Schmp. 155° (Äthanol/Äther)

Der Harnstoff 11s wurde von Mc COMBIE und SCARBOROUGH³⁰⁾ zwar hergestellt, jedoch fehlen die CHN-Werte, 11s wurde sofort weiterverarbeitet (zum Imidazolonderivat).

IR-Spektrum (in KBr): 3340 (s, NH); 1695 (s, Ketocarbonyl-gr.); 1670 (s, N-CO-N); 1530 (s, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 330

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 4.10 (s, CH₂-N, cycl.); 5.23 (s, N-CH₂, offenkettig); 6.90-8.20 (m, 15 arom. CH, 1 OH und 1 NH).

MS : m/e 330 (8%); 312 (90%); 211 (32%); 180 (50%); 165 (3%); 106 (100%); 105 (10%).

$C_{21}H_{18}N_2O_2$ (330.4)	Ber. C 76.34	H 5.49	N 8.48
	Gef. C 76.12	H 5.52	N 8.61

Versuch zur Darstellung des N-Äthyl-N'-phenyl-N'-phenacyl-harnstoff (11t)

2.10g Phenacylanilid (8h) wurden mit 11 ml (141 mMol) Äthylisocyanat sowohl in der Kälte als auch in der Siedehitze behandelt. Es wurde lediglich die Ausgangsverbindung isoliert. Auch der Zusatz von Eisen-III- bzw. Al-III-salzen blieb ohne Erfolg.

N-Methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11u)

Verfahren: c

Ansatz : 5.13g (30 mMol) 8a
2.00g (35.1 mMol) Methylisocyanat
6.00g (60 mMol) Triäthylamin
in 200 ml absol. Aceton

Ausb. 4.20g (73%) Schmp. 144-6° (Äthanol/Aceton)

IR-Spektrum (in KBr): 3400, 3280 (s, NH); 1695, 1675 (s, Ketocarbonylgr.); 1630 (ss, N-CO-N); 1580 (ss, AmidII)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 192

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): δ = 2.66 (d, 3H, N-CH₃); 4.68 (d, 2H, N-CH₂); 6.40 (breit, NH); 7.40-8.30 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 192 (17%); 174 (11%); 164 (91%); 135 (33%); 105 (100%).

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192.2)	Ber. C 62.48	H 6.29	N 14.58
	Gef. C 62.55	H 6.36	N 14.66

5-Hydroxy-1.4-dimethyl-5-phenyl-imidazolidon-(2) (11v)

Verfahren: c

Ansatz : 3.72g (20 mMol) 8d
2.00g (35.1 mMol) Methylisocyanat
6.00g (60 mMol) Triäthylamin
in 200 ml absol. Aceton

Ausb. 3.00g (73%) Schmp. 208-12° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3310, 3130 (m, NH und/oder OH);
1705 (s, N-CO-N, cycl.)/cm. - Mol.-Gewicht (massenspek-
troskopisch): 206 - NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 0.99
(d, 3H, C-CH₃); 3.40 (s, 3H, N-CH₃); 3.43 (m, CH-C); 6.04
(s, OH); 6.64 (s NH); 7.20-7.50 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 206 (84%); 188 (29%); 136 (24%); 118 (20%);
105 (100%).

C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (206.2)	Ber. C 64.06	H 6.84	N 13.58
	Gef. C 63.81	H 7.10	N 13.74

11.5. Oxazolone-(2)

11.5.1. Verfahren zur Darstellung der Oxazolone-(2)

Sämtliche in der vorliegenden Arbeit behandelten N-un-
substituierten Oxazolone-(2) wurden durch Erhitzen der
entsprechenden Imidazol-N-carbonsäure- β -oxoalkylamide (9)
ohne Lösungsmittel synthetisiert (Verfahren a). Diese
Methode erwies sich als allgemeingültig.

Die Synthese der N-substituierten Oxazolone-(2) 20 und
24 gelang im Eintopfverfahren (Verfahren b).

Die Alkylierung der N-unsubstituierten Oxazolone-(2)
mit MeJ/KOH in Aceton führte zu 3-Methyl-oxazolonen-(2)
Methode c).

Neben diesen präparativ gut geeigneten Methoden zur Darstellung von Oxazolonen-(2) wurden noch folgende Verfahren zur Synthese dieses Heterocyclen-Systems - ausgehend von β -Oxoalkylcarbamidsäureester (10) - auf ihre Anwendbarkeit geprüft (Methoden d-f). Die nach den Verfahren a, b, c und f gewonnenen Oxazolone-(2) sind im Allgemeinen nach ein- bis zweimaliger Umkristallisation analysenrein. Die exp. Daten für die Methoden d, e und f werden lediglich bei den Oxazolonen-(2) aufgeführt, deren Synthese auch auf diesen Wegen gelang.

Methode a Erhitzen der Imidazol-N-carbonsäure- β -oxo-alkylamide ohne Lösungsmittel

Das über P_4O_{10} getrocknete Imidazolid 9 wird im Kugelrohrföfen unter Luftfeuchtigkeitsausschluß geschmolzen und weiter bis zur eintretenden Blasenbildung bzw. erneuter Verfestigung erhitzt. Nach ca. einer halben Stunde läßt man die Schmelze abkühlen und versetzt sie mit kalter NaOH-Lösung. Das entstandene Oxazolone-(2) geht in Lösung und kann so von den makromolekularen Anteilen getrennt werden. Die filtrierte NaOH-Lösung wird mit kalter verd. Essigsäure angesäuert, wobei sich das Oxazolone-(2) abscheidet.

Methode b Eintopfverfahren

N-unsubstituierte Oxazolone-(2) werden aus N-monosubstituierten α -Aminoketonhydrosalzen und CDI (12) im Eintopfverfahren hergestellt. Die Synthese verläuft zunächst analog zur Methode a, jedoch wird das gebildete Imidazolid 9 mit $R^3 = \text{Alkyl, Aryl}$ nicht isoliert. Die gesamte Reaktionslösung wird zwei Stunden auf Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen saugt man vom ausgefallenen Imidazolhydro-salz ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und versetzt mit Eiswasser. Die unlöslichen Anteile bestehen aus rohem Oxazolone-(2).

Methode c Alkylierung von N-unsubstituierten
Oxazolonen-(2) mit MeJ/KOH in Aceton

Das zu methylierende Oxazolon-(2) wird in warmen Aceton gelöst und mit gepulvertem KOH versetzt. Unter mäßigem Rückflußkochen wird Methyljodid, gelöst in Aceton, zuge- tropft. Nach maximal 10 Minuten ist die Umsetzung beendet. Es wird abfiltriert, eingeeengt, mit Wasser verdünnt und gekühlt.

Molares Mengenverhältnis der Komponenten:

Oxazolon-(2) : MeJ : KOH = 1 : 1.5 : 4

Methode d Erhitzen der β -Oxoalkylcarbamidsäureester
ohne Lösungsmittel

Sämtliche in der vorliegenden Arbeit synthetisierten β -Oxoalkyl-carbamidsäureester (10) wurden auf ihre Cyclisierbarkeit zu Oxazolonen-(2) nach Methode d ge- prüft.

Jeweils 10 mMol des einzusetzenden Urethans 10 werden im Kugelrohrföfen unter Luftfeuchtigkeitsausschluß bei Normaldruck langsam über ihrem Schmelzpunkt erhitzt, bis entweder eine Reaktion eintritt oder das jeweilige Urethanderivat überdestilliert. Die Aufarbeitung erfolgt analog zur Methode a.

Methode e Behandeln der β -Oxoalkylcarbamidsäureäthyl-
ester mit äthanolischer KOH

Die Urethane 10a - 10g (jeweils 10 mMol) werden mit 20 ml Äthanol versetzt und die Lösung auf 0° gekühlt. Nach Zutropfen von 20 ml wässriger KOH läßt man die Reaktionsmischung 24 Stunden stehen. Danach wird mit Essigsäure neutralisiert, wobei sich das rohe Oxazolon-(2) abscheidet.

Methode f Umsetzung von β -Oxoalkyl-carbamidsäureäthylestern mit N.N'-Carbonyl-di-imidazol (CDI)

Das jeweilige Äthylurethan 10 wird mit CDI in 100ml absol. THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In einigen Fällen läuft die eintretende Reaktion mit einer leichten Wärmetönung ab. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 100 ml absol. Dioxan versetzt. Nach zwei Stunden Rückfluß färbt sich die Reaktionslösung orange. Dioxan wird abgezogen und der erhaltene Rückstand mit Wasser versetzt. Die unlöslichen Anteile bestehen aus fast analysenreinem Oxazolon-(2).

5-Phenyl-oxazolon-(2) (13)

Verfahren: a

Ansatz : 4.58g (20 mMol) 9a

Reaktionstemperatur 180°

Ausb. 1.29g (40%) Schmp. 217-9° (Äthanol/Wasser)

Lit.³²⁾ 215-8°

Verfahren: d

Ansatz : 2.07g (10 mMol) 10a¹⁷⁶⁾

Reaktionstemperatur 210°

Bei dieser Reaktionstemperatur destilliert der N-Phenacyl-carbamidsäureäthylester (10a) zum größten Teil. Der geringfügige Destillationsrückstand enthielt laut DC das Oxazolon 13 neben Harzanteilen. Eine Isolierung von 13 erschien wegen der geringen Menge des Destillationsrückstandes nicht sinnvoll.

Ansatz : 2.55g (10 mMol) 10i¹⁸⁶⁾

Reaktionstemperatur 160-80°

Ausb. 0.15g (9%) Schmp. 214-217°

Der Phenylester 10i spaltet bei der o.a. Temperatur Phenol ab. Der Rückstand besteht zum größten Teil aus Verharzungen.

Verfahren: f

Ansatz : 1.00g (4.76 mMol) 10a
2.50g (15.50 mMol) 12

Ausb. 0.76g (100%) Schmp. 208-12°

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 161

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 7.20-7.60 (m, 5 arom. und 1 heterocycl. CH). - MS: s. Abb. 8.23

5-(4-Chlorphenyl)-oxazolon-(2) (15)

Verfahren: a

Ansatz : 6.71g (25.4 mMol) 9b

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 3.29g (66%) Schmp. 222-5° (CHCl₃)
subl. ab 208°

Verfahren: d

Ansatz : 2.90g (10 mMol) 10k

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 0.12g (6%) Schmp. 220-2°

Verfahren: f

Ansatz : 2.42g (10 mMol) 10b

5.00g (30.9 mMol) 12

Ausb. 1.96g (100%) Schmp. 225-7° (Dioxan/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.8 und Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 195

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.18

MS: s. Abb. 8.22

C₁₂H₉ClNO₂ (195.6)

Ber.	C 55.26	H 3.09	N 7.16	Cl 18.13
Gef.	C 55.26	H 3.18	N 7.08	Cl 17.86

5-(3.4-Dimethoxyphenyl)-oxazolon-(2) (16)

Verfahren: a

Ansatz : 11.90g (41.2 mMol) 9c

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 4.20g (46%) Schmp. 212-4° (CHCl₃/Äthanol)

Verfahren: d

Ansatz : 2.67g (10 mMol) 10c

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 0.22g (1%) Schmp. 210-2°

Ansatz : 3.15g (10 mMol) 10l

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. -, der Phenylester 10l spaltete zwar Phenol ab, jedoch konnte aus dem Destillationsrückstand - wegen zu starker Verharzung - keine nennbaren Mengen an 16 erhalten werden.

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 221

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 3.77 (s, 3H, -OCH₃); 3.79 (s, 3H, -OCH₃); 3.86 (d, 1NH); 6.99-7.20 (m, 3 arom. und ein heterocycl. CH).

MS : m/e 221 (87%); 206 (33%); 164 (100%); 153 (30%).

C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ (221.2)	Ber.	C 59.72	H 5.01	N 6.33
	Gef.	C 59.62	H 5.02	N 6.12

4-Methyl-5-phenyl-oxazolon-(2) (17)

Verfahren: a

Ansatz : 0.82g (3.38 mMol) 9d

Reaktionstemperatur 180°

Ausb. 0.58g (98%) Schmp. 151-2° (Benzol)

Verfahren: d

Ansatz : 2.69g (10 mMol) 10m

Reaktionstemperatur 190°

Ausb. 0.12g (7%) Schmp. 148-50°

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 175

NMR-Spektrum (in Aceton- d_6): $\delta^p = 2.31$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$);
7.20-7.75 (m, 5 arom. CH und 1 NH).

MS : m/e 175 (100%); 174 (17%); 105 (58%); 77 (33%).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175.2)	Ber. C 68.56	H 5.18	N 8.00
	Gef. C 68.80	H 4.98	N 7.88

4.5-Diphenyl-oxazolone-(2) (18)

Verfahren: a

Ansatz : 0.1g (0.33 mMol) 9e
Reaktionstemperatur 200°
Ausb. 40mg (50%) Schmp. $205\text{-}9^\circ$ (Methanol)
Lit.⁴⁾ 207°

Verfahren: d

Ansatz : 2.83g (10 mMol) 10e
Reaktionstemperatur 200°
Ausb. 0.14g (6%) Schmp. $205\text{-}7^\circ$

Ansatz : 3.31g (10 mMol) 10n
Reaktionstemperatur 200°
Ausb. 0.17g (7%) Schmp. $205\text{-}7^\circ$

Verfahren: e

Ansatz : 2.83g (10 mMol) 10e
0.56g (10 mMol) KOH
Ausb. 0.57g (24%) Schmp. $205\text{-}8^\circ$

Identifizierung durch Vergleich mit einer authentischen Probe (IR).

5-Methyl-4-phenyl-oxazolon-(2) (19)

Verfahren: a

Ansatz : 4.86g (20 mMol) 9f

Reaktionstemperatur 180°

Ausb. 0.88g (25%) Schmp. 140-2° (Äthanol/Wasser)

Verfahren: d

Ansatz : 2.69g (10 mMol) 10o

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 53mg (3%) Schmp. 138-40°

Verfahren: f

Ansatz : 2.21g (10 mMol) 10f¹⁸⁹⁾

5.00g (30.9 mMol) 12

Ausb. 0.57g (33%) Schmp. 140-2°

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 175

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ^2 = 2.27 (s, 3H, CH₃-C=C);
7.40-7.70 (m, 5 arom. CH); 11.04 (breit, 1 NH).

MS : m/e 175 (100%); 146 (23%); 132 (24%); 105 (46%);
104 (100%); 103 (55%); 77 (100%).

C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175.2)	Ber.	C 68.56	H 5.18	N 8.00
	Gef.	C 68.44	H 5.21	N 7.78

3-Methyl-5-phenyl-oxazolon-(2) (20)

Verfahren:

b

c

Ansatz : 1.86g (10 mMol) .9g

1.61g (10 mMol) 13

3.24g (20 mMol) 12

2.31g (15 mMol) MeJ

2.24g (40 mMol) KOH

in 200 ml absol. THF

in 100 ml Aceton

Ausb. 0.60g (34%)

1.40g (82%)

Schmp. 150-1° (Äthanol/Wasser)

Lit.¹⁸⁰⁾ 150-1°

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 175

NMR-Spektrum (in Aceton- d_6): δ^f = 3.26 (s, 3H, N-CH₃);
7.25-7.60 (m, 5 arom. und 1 heterocycl. CH).

MS : m/e 175 (67%); 160 (100%); 117 (13%); 116 (13%);
105 (73%); 90 (17%); 89 (10%); 77 (50%).

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2)	Ber.	C 68.56	H 5.18	N 8.00
	Gef.	C 68.67	H 5.01	N 7.96

3-Methyl-5-(4-chlorphenyl)-oxazolon-(2) (21)

Verfahren: c

Ansatz : 1.96g (10 mMol) 15
2.31g (15 mMol) MeJ in 100 ml Aceton
2.24g (40 mMol) KOH

Ausb. 1.16g (55%) Schmp. 181-2° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 209

NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): δ^f = 3.22 (s, 3H, N-CH₃);
7.24-7.66 (m, 4 arom. und 1 heterocycl. CH).

MS : m/e 209 (93%); 175 (100%); 150 (13%); 139 (12%);
130 (14%); 116 (63%); 111 (10%); 105 (64%); 89 (29%).

$C_{10}H_8ClNO_2$ (209.6)	Ber.	N 6.68	Cl 16.91
	Gef.	N 6.46	Cl 17.23

3-Methyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-oxazolon-(2) (22)

Verfahren: c

Ansatz : 0.50g (2.26 mMol) 16
0.48g (3.39 mMol) MeJ in 100 ml Aceton
0.51g (9.04 mMol) KOH

Ausb. 0.30g (57%) Schmp. 140-2° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 235

NMR-Spektrum (in CDCl_3): δ = 3.27 (s, 3H, N- CH_3); 3.88 (s, 6H, 2x - OCH_3); 6.60 (s, 1 heterocycl. CH); 6.84 - 7.05 (m, 3 arom. CH).

MS : m/e 235 (100%); 220 (100%); 192 (24%); 165 (84%); 149 (21%); 148 (25%); 146 (19%); 137 (20%); 117 (32%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235.2)	Ber. C 61.27	H 5.57	N 5.96
	Gef. C 61.28	H 5.63	N 6.03

3.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolon-(2) (23)

Verfahren: c

Ansatz : 0.60g (3.43 mMol) 17
0.73g (5.13 mMol) MeJ in 100 ml Aceton
0.77g (13.72 mMol) KOH

Ausb. 0.64g (99%) Schmp. 115-7° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 189

NMR-Spektrum (in Aceton- d_6): δ = 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$); 3.23 (s, 3H, N- CH_3); 7.25-7.75 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 189 (32%); 130 (5%); 105 (7%); 77 (12%); 56 (100%);

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189.2)	Ber. C 69.82	H 5.86	N 7.40
	Gef. C 69.68	H 5.86	N 7.17

3.5-Diphenyl-oxazolon-(2) (24)

Verfahren: b

Ansatz : 2.10g (10 mMol) 8h
6.11g (40.8 mMol) 12
in 200 ml absol. THF

Ausb. 1.80g (76%) Schmp. 167-8° (Benzol)
Lit.³⁰⁾ 167-8°

Zur weiteren Identifizierung wurde ein IR-Spektrum

und ein Massenspektrum aufgenommen.

IR-Spektrum (in KBr): s. Tab. 8.3

MS : m/e 237 (100%); 193 (55%); 166 (6%); 165 (23%);
117 (13%); 105 (100%).

11.6. Umsetzung von Imidazol-N-carbonsäure-diphenyl-
amid mit Benzylamin

Imidazol-N-carbonsäure-diphenylamid (25)¹⁸³⁾

Durch einstündiges Rückflußkochen von Diphenylcarbamid-
säurechlorid mit der zweifach molaren Menge Imidazol
in THF.

Ausb. 85% Schmp. 123-4° (Benzol/Cyclohexan)

Lit.¹⁸³⁾ 124.5-125°

Aminolyseversuch mit Benzylamin in der Siedehitze

5.26g (20 mMol) 25 wurden mit der äquimolaren Menge
Benzylamin (2.14g ; 20 mMol) in absol. THF zunächst
zwei Stunden auf starkem Rückfluß gehalten, jedoch ohne
eine gewünschte Umsetzung zu erreichen. Auch der Zusatz
einiger Tropfen konz. HCl und weitere zwei Stunden
Rückfluß lieferten nur die Ausgangsverbindung 25.

Ausb. 4g 25 (76%) Schmp. 122-4° (Benzol/Cyclohexan)

Aminolyseversuch mit Benzylamin bei 150° im Bombenrohr

2.63g (10 mMol) 25 werden mit 2.14g (20 mMol) Benzyl-
amin in 20 ml Äthanol im Bombenrohr zwei Stunden auf
150° gehalten. Aus der erkalteten Reaktionsmischung wird

roher N-Benzyl-N'-N'-diphenyl-harnstoff (26) durch Behandlung mit Äthanol gewonnen.

Ausb. 1.20g (40%) Schmp. $104-6^{\circ}$ (Benzol/Petroläther)
Lit.²¹⁷⁾ $104-6^{\circ}$

IR-Spektrum (in KBr): 3380, 3360 (m, NH); 1660 (s, CO); 1500 (s, arom. CH)/cm. - Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 302

11.7 Weitere Synthesen

3-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-oxazolon-(2) (28)

0.20g (1.24 mMol) 5-Phenyl-oxazolon-(2) (13) werden in wässriger Lösung mit 1.10g (10 mMol) Chlorameisensäureäthylester versetzt. Bei tropfenweiser Zugabe von Triäthylamin (2g, 20 mMol) tritt eine spontane Reaktion ein. Das unlösliche Oxazolon-(2) 28 scheidet sich ab.

Ausb. 0.29g (100%) Schmp. $120-1^{\circ}$ (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3150 (w, heterocycl. CH); 1810 (ss, CO-O); 1745 (s, CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 233

NMR-Spektrum (in CDCl_3): δ = 1.44 (t, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$); 4.52 (q, 2H, COOCH_2-C); 7.30-7.90 (m, 5 arom. und 1 heterocycl. CH).

MS : m/e 233 (20%); 167 (10%); 161 (100%); 148 (68%); 132 (4%); 117 (12%); 105 (58%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.2)	Ber. C 61.80	H 4.75	N 6.01
	Gef. C 61.95	H 4.91	N 5.69

Imidazol-N-carbonsäure-anilid (30)¹⁷²⁾

Verfahren: Umsetzung von Phenylisocyanat mit Imidazol

Ausb. 96% Schmp. 112-4° (THF/Hexan)

Lit.¹⁷²⁾ 116-7.5°

Imidazol-N-carbonsäure-benzylamid (31)

Zu einer CDI-haltigen THF-Lösung (13.00g, 83 mMol) werden bei 0° 8.00g (75 mMol) trockenes Benzylamin zuge-
tropft und die Lösung zwei Stunden bei 0° gerührt. Nach
Abziehen des Lösungsmittel wird der ölig anfallende
Rückstand in Äthanol gelöst und mit absol. Äther gefällt.

Roh-Ausb. 13.5g (90%) Schmp. 114-6°

Analysenprobe Schmp. 126-7° (THF/Petroläther)

Lit.²¹⁸⁾ 124-7°

Imidazol-N-carbonsäure-β-phenäthylamid (32)

Die Darstellung von 32 erfolgt analog zur Synthese
von 31.

Ansatz: 8.00g (66 mMol) β-Phenäthylamin
13.60g (84 mMol) CDI (12), gelöst in absol. THF

Roh-Ausb. 12.50g (88%) Schmp. 98-100°

Analysenprobe Schmp. 101-2° (CH₂Cl₂/Petroläther)

IR-Spektrum (in KBr): 3030-2700 (NH...N-Wasserstoffbrücken);
1710 (ss, Im-CO)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -, nur Massenzahl
des β-Phenäthylisocyanats bei m/e 147

NMR-Spektrum (in Aceton-d₆): δ = 2.92 (t, 2H, Ph-CH₂);
3.59 (m, 2H, N-CH₂-C); 6.96 (d, 1H, J=2Hz, 1 heterocycl.
CH); 7.24 (m, 5 arom. CH); 7.54 (d, 1H, J=2Hz, 1 hetero-
cycl. CH); 8.12 (s, 1 heterocycl. CH).

MS : m/e 147 (15%); 123 (5%); 103 (7%); 91 (100%).

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215.3)	Ber. C 66.95	H 6.09	N 19.52
	Gef. C 66.62	H 5.98	N 19.46

11.8 Imidazolone-(2)

Das zu cyclisierende β -Oxoalkyl-harnstoffderivat bzw. das zu dehydratisierende 5-Hydroxy-imidazolidon-(2) wird im Kugelrohrföfen geschmolzen und weiter bis zur eintretenden Blasenbildung erhitzt. Nach etwa einer halben Stunde läßt man abkühlen und kristallisiert das rohe Imidazolone-(2) um.

1.5-Diphenyl-imidazolone-(2) (33)

Ansatz:	1.27g (5 mMol) <u>11a</u>	
	Reaktionstemperatur	240-50°
Roh-Ausb.	0.80g (68%)	Schmp. 207-15°
Analysenprobe		Schmp. 239-42° (Äthanol)
		Lit. ⁸⁷⁾ 241-4°

1-Äthyl-5-methyl-4-phenyl-imidazolone-(2) (34)

a) aus Äthylisocyanat und α -Amino- α -phenyl-aceton·HX (8f) 1.86g (10 Mol) 8f und 1.00g (14.1 mMol) Äthylisocyanat werden bei 0° in 100 ml absol. Aceton vorgelegt. Innerhalb einer halben Stunde werden 3.00g (30 mMol) Triäthylamin unter Röhren zugetropft. Nach einer Stunde Reaktionszeit wird abgesaugt und die Lösung eingeeengt. Der ölige

Rückstand kristallisiert über Nacht und stellt rohes Imidazolon 34 dar.

Ausb. 1.00g (50%) Schmp. 215-7° (Äthanol/Wasser)

b) aus dem N-Äthyl-N'- α -phenylaceton-yl-harnstoff-diketal (35)

N-Äthyl-N'- α -phenylaceton-yl-harnstoff-diketal (35)

Verfahren: Umsetzung von α -Amino- α -phenyl-aceton-diketal-acetat¹⁷⁹⁾ mit Äthylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin

Ansatz : 1.42g (5 mMol) Diketalacetat von 8f
0.71g (10 mMol) Äthylisocyanat
2.00g (20 mMol) Triäthylamin in 50 ml absol.-Aceton
in 100 ml absol. Aceton

Roh-Ausb. 0.80g (55%) Schmp. 157-7° (CHCl₃/Äther)

Analysenprobe Schmp. 175-7° (CHCl₃/Äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3335 (s, NH); 1630 (ss, N-CO-N); 1570 (ss, Amid II)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): -

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 0.98 (t, 3H, C-CH₃); 1.07 (s, 3H, CH₃-C-O); 1.14 (t, 3H, CH₃-C-O-O); 1.18 (t, 3H, CH₃-CO-O); 3.12 (m, 2H, N-CH₂-C); 3.38 (q, 2H, O-CH₂-C); 3.52 (q, 2H, O-CH₂-C); 4.61 (t, NH von N-C₂H₅); 4.77 (d, Ph-CH); 5.43 (d, NH von CH-N); 7.15-7.50 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 250 (9%); 178 (16%); 148 (24%); 117 (100%)

C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₃	(294.4)	Ber. C 65.28	H 8.90	N 9.52
		Gef. C 65.12	H 8.72	N 9.48

Cyclisierung von 35 zum Imidazolon-(2) 34

1.47g (5 mMol) 35 werden in der Kälte mit 50 ml konz. HCl versetzt. Es entsteht eine klare Lösung, aus der nach wenigen Minuten das Imidazolon-(2) 34 auskristal-

lisiert.

Ausb. 0.50g (100%) Schmp. 215-7°

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3040, 2980-2500 (m, NH··OC-Wasserstoffbrücken); 1675 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 202

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 1.22 (t, 3H, C-CH₃); 2.30 (s, 3H, CH₃-C=C); 3.75 (q, 2H, C-CH₂-N); 7.20-7.73 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 202 (100%); 174 (31%); 131 (7%); 130 (8%); 105 (19%).

C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202.3)	Ber. C 71.26	H 6.98	N 13.85
	Gef. C 71.13	H 6.99	N 13.60

5-Methyl-1.4-diphenyl-imidazolon-(2) (36)

Vorschrift: analog zur Synthese von 34; Vorschrift a

Ansatz : 1.86g (10 mMol) 8f

1.40g (11.6 mMol) Phenylisocyanat

3.00g (30 mMol) Triäthylamin

Die Aufarbeitung ergab wiederum ein öliges Produkt, das aber bei 0° kristallisierte. Durch Umkristallisation mit Eisessig/Wasser in der Hitze wird restliches 5-Hydroxy-imidazolidon-(2) 110 ebenfalls in das Imidazolonderivat 36 übergeführt.

Ausb. 1.30g (52%) Schmp. 220-2° (Eisessig/Wasser)

Lit.¹³⁴⁾ 218-20°

1-Äthyl-3-methyl-5-phenyl-imidazolon-(2) (37)

Der N-Äthyl-N'-methyl-N'-phenacyl-harnstoff (11r)

wandelt sich innerhalb weniger Tage in das Imidazolon-(2) 37 um. 37 stellt ein öliges Produkt dar, bisher ist es uns nicht gelungen, es analysenrein darzustellen.

1-Methyl-5-phenyl-imidazol-2-on (38)

Ansatz: 2.05g (10.7 mMol) 11u

Reaktionstemperatur 190°

Ausb. 1.35g (72%) Schmp. 155-7° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3130, 3010, 2940 (NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1670 (ss, N-CO-N, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 174

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 3.34 (s, 3H, N-CH₃); 6.48 (d, 1 heterocycl. CH); 7.44 (s, 5 arom. CH); 11.50 (breit, NH).

MS : m/e 174 (66%); 145 (21%); 131 (20%); 118 (54%); 105 (17%); 92 (16%); 69 (100%).

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O (174.2)	Ber. C 68.95	H 5.79	N 16.08
	Gef. C 69.10	H 5.60	N 15.80

1-Äthyl-5-phenyl-imidazol-2-on (39)

Ansatz : 1.64g (7.95 mMol) 11e

Reaktionstemperatur 200°

Ausb. 0.60g (43%) Schmp. 118-20° (Benzol/Ligroin)

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3000, 2820 (m, NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1660 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 188

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 1.17 (t, 3H, C-CH₃); 3.78 (q, 2H, N-CH₂-C); 6.32 (d, 1 heterocycl. CH); 7.25-7.40 (m, 5 arom. CH); 11.38 (breit, NH).

MS : m/e 188 (87%); 173 (11%); 160 (65%); 146 (22%); 117 (28%); 104 (100%).

C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O (188.2)	Ber. C 70.18	H 6.43	N 14.88
	Gef. C 70.18	H 6.41	N 14.73

1-Benzyl-5-phenyl-imidazolon-(2) (40)

Ansatz: 0.50g (1.86 mMol) 11b

Reaktionstemperatur 160°

Roh-Ausb. 0.40g (85%) Schmp. 154-6°

Analysenprobe Schmp. 155-7° (Aceton/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3130, 3040, 2820 (m, NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1675 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 250

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 4.92 (s, 2H, Ph-CH₂-N); 6.33 (d, 1 heterocycl. CH); 7.00-7.40 (m, 10 arom. CH).

MS : m/e 250 (29%); 160 (21%); 117 (17%) 104 (17%); 90 (100%).

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O (250.3)	Ber. C 76.78	H 5.64	N 11.19
	Gef. C 76.99	H 5.84	N 11.08

1-(β -Phenäthyl)-5-phenyl-imidazolon-(2) (41)

Ansatz : 0.70g (2.5 mMol) 11c

Reaktionstemperatur 200-10°

Roh-Ausb. 0.66g (100%) Schmp. 134-6°

Analysenprobe Schmp. 161-2° (Benzol/Petrol-äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3130, 3020, 2800 (m, NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1675 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 264

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 2.88 (t, 2H, Ph-CH₂-C); 4.00 (t, 2H, N-CH₂-C); 6.34 (d, 1 heterocycl. CH); 6.90-7.60 (m, 10 arom. CH).

MS : m/e 264 (27%); 173 (18%); 160 (100%); 144 (18%); 117 (11%); 116 (11%); 104 (20%); 103 (22%).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O (264.3)	Ber. C 77.25	H 6.10	N 10.60
	Gef. C 77.03	H 6.19	N 10.52

1-Äthyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol-2(1H)-on (42)

Ansatz : 1.70g (7.05 mMol) 11g

Reaktionstemperatur 165°

Ausb. 1.20g (76%) Schmp. 176-8° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): s. Abb. 8.9

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 222

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.19

MS: s. Abb. 8.25

C₁₁H₁₁ClN₂O (222.7)

Ber. C 59.33 H 4.99 N 12.58 Cl 15.92

Gef. C 59.17 H 4.98 N 12.46 Cl 16.11

1-Phenyl-5-(4-chlorphenyl)-imidazol-2(1H)-on (43)

Ansatz : 1.45g (5 mMol) 11f

Reaktionstemperatur im Wasserstrahlvakuum 260°

Ausb. 0.51g (38%) Schmp. 266-8° (Äthanol/Wasser)

Die relativ niedrige Ausbeute an 43 erklärt sich durch noch nicht umgesetztes Harnstoffderivat 11f. Es kann leicht durch Äthanol/Äther vom Imidazol-2(1H)-on 43 getrennt werden.

IR-Spektrum (in KBr): 3130, 3020, 2800 (NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1660 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 270

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 6.90-7.44 (m, 10 arom. CH); 10.59 (breit, NH).

MS : m/e 270 (100%); 269 (23%); 214 (20%); 158 (4%); 118 (8%); 105 (27%).

C₁₅H₁₁ClN₂O (270.7)

Ber. N 10.35

Gef. N 10.08

1-Äthyl-5-(3.4-dimethoxyphenyl)-imidazolon-(2) (44)

Ansatz : 5.18g (19.4 mMol) 11i

Reaktionstemperatur 180°

Ausb. 3.00g (62%) Schmp. 163-5° (Äthanol/Petrol-
äther)

IR-Spektrum (in KBr): 3120, 2970, 2830 (NH...OC-Wasser-
stoffbrücken); 1670 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 248

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 1.20 (t, 3H, C-CH₃); 3.83
(q, 2H, N-CH₂-C); 3.94 (s, 6H, 2x -OCH₃); 6.38 (d, 1 he-
terocycl. CH); 6.70-7.45 (m, 3 arom. CH); 11.30 (breit,
NH).

MS : m/e 248 (100%); 233 (100%); 220 (63%); 205 (77%);
188 (50%); 177 (48%); 162 (39%); 134 (99%); 106 (26%).

C₁₃H₁₆N₂O₃ (248.3) Ber. C 62.89 H 6.50 N 11.28
Gef. C 62.95 H 6.57 N 11.11

1-Phenyl-5-(3.4-dimethoxyphenyl)-imidazolon-(2) (45)

Ansatz : 1.00g (3.19 mMol) 11h

Reaktionstemperatur 230°

Ausb. 0.45g (47%) Schmp. 229-32° (Äthanol/Aceton)

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3020, 2830 (NH...OC-Wasser-
stoffbrücken); 1675 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 296

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): δ = 3.52 (s, 3H, -OCH₃);
3.77 (s, 3H, -OCH₃); 6.60-6.95 und 7.15-7.65 (m, 8 arom.,
1 heterocyclisches CH und 1 NH).

MS : m/e 296 (100%); 281 (26%); 243 (4%); 221 (4%);
149 (4%); 105 (3%).

C₁₇H₁₆N₂O₃ (296.3) Ber. C 68.90 H 5.44 N 9.45
Gef. C 68.87 H 5.55 N 9.38

4-Methyl-1.5-diphenyl-imidazol-2) (46)

Ansatz : 0.90g (3.36 mMol) 11k

Reaktionstemperatur 250°

Ausb. 0.30g (38%) Schmp. 310-3° (Äthanol)

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3030, 2920-2500 (NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1670 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 250

NMR-Spektrum (in CD₃COOD): δ = 2.15 (s, 3H, C=C-CH₃); 7.05-7.35 (m, 10 arom. CH).

MS : m/e 250 (100%); 249 (49%); 206 (24%); 180 (18%)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O (250.3)	Ber. C 76.78	H 5.64	N 11.19
	Gef. C 76.48	H 5.74	N 11.07

1.4-Dimethyl-5-phenyl-imidazol-2) (47)

Ansatz : 2.70g (15.5 mMol) Imidazolidon 11v

Reaktionstemperatur 230°

Ausb. 1.50g (61%) Schmp. 164-6° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3020-2500 (s, NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1665 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 188

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 2.08 (s, 3H, C=C-CH₃); 3.18 (s, 3H, N-CH₃); 7.15-7.70 (m, 5 arom. CH); 11.40 (breit, NH).

MS : m/e 188 (75%); 187 (27%); 181 (19%); 173 (3%); 118 (24%).

C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O (188.2)	Ber. C 70.18	H 6.43	N 14.88
	Gef. C 70.44	H 6.47	N 14.97

1-Äthyl-4-methyl-5-phenyl-imidazol-2) (48)

Ansatz : 1.10g (5 mMol) Imidazolidon 111

Reaktionstemperatur 240°

Ausb. 0.50g (50%) Schmp. 144-6° (Äthanol/Wasser)

IR-Spektrum (in KBr): 3140, 3000-2700 (NH...OC-Wasserstoffbrücken); 1675 (ss, Amid I)/cm.

Mol.-Gewicht (massenspektroskopisch): 202

NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 1.07 (t, 3H, C-CH₃); 2.07 (s, 3H, C=C-CH₃); 3.73 (q, 2H, -N-CH₂-C); 7.20-7.75 (m, 5 arom. CH).

MS : m/e 202 (100%); 174 (39%); 134 (18%); 104 (37%).

C₁₂H₁₄N₂O (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85

Gef. C 71.21 H 6.99 N 13.68

1-Benzyl-3-methyl-5-phenyl-imidazol-2) (49)

Ansatz : 2.82g (10 mMol) Imidazolidon 11d

Reaktionstemperatur 180°

Ausb. 0.50g (19%) Schmp. 160-5° (Aceton/Äther)

Lit.¹³⁴⁾ 173-4°

1-Äthyl-4.5-diphenyl-imidazol-2) (50)

Ansatz : 1.40g (5 mMol) Imidazolidon 11n

Reaktionstemperatur 230-40°

Ausb. 0.25g (10%) Schmp. 260-5° (Äthanol)

Lit.¹¹¹⁾ 260°

1.4.5-Triphenyl-imidazolon-(2) (51)

Ansatz : 2.90g (8.8 mMol) Imidazolidon 11m
Reaktionstemperatur 220-30⁰
Ausb. 0.70g (28%) Schmp. 310-3⁰ (Äthanol)
Lit.¹⁴⁷⁾ 295-300⁰

1-Methyl-3.4-diphenyl-imidazolon-(2) (52)

Ansatz : 1.40g (5.2 mMol) Imidazolidon 11g
Reaktionstemperatur 180⁰
Ausb. 0.59g (45%) Schmp. 128-30⁰ (Äthanol/Wasser)
Lit.³³⁾ 132-4⁰

1.3.4-Triphenyl-imidazolon-(2) (53)

Ansatz : 2.64g (8 mMol) 11s
Reaktionstemperatur 170⁰
Ausb. 2.20g (88%) Schmp. 164-7⁰ (Toluol)
Lit.³⁰⁾ 164-5⁰

1.3-Dimethyl-4-phenyl-imidazolon-(2) (54)

3.40g (19.5 mMol) Imidazolon 38 werden in 100 ml Aceton gelöst, mit 10.0g (179 mMol) fein gepulvertem KOH versetzt und zum gelinden Sieden erhitzt. Die Zugabe von Methyljodid, gelöst in 50 ml Aceton erfolgt tropfenweise innerhalb einer halben Stunde. Nach einer weiteren halben Stunde Rückfluß ist die Reaktion beendet. Es wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das ölige Produkt wird mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Chloroforms wird das sich

abscheidende Öl mit 10 ml konz. HCl versetzt, die Lösung etwas erwärmt und dann abgekühlt. Es scheidet sich das Hydrochlorid des Imidazolons 54 ab. Dieses wird umkristallisiert (Essigester), mit verd. Ammoniak behandelt, bis sich das ölige Imidazoln-(2) 54 abscheidet. Es wird in Äther aufgenommen, getrocknet und der Äther abgezogen. Das so erhaltene Produkt ist noch ölig, kristallisiert aber im Vakuum über $P_{4}O_{10}$ nach zwei Tagen. Ausb. 1.30g (35%) Schmp. $88-90^{\circ}$
Lit. ¹²⁸⁾ 92°

1.3.4-Trimethyl-5-phenyl-imidazoln-(2) (55)

3.40g (18.1 mMol) Imidazoln-(2) 47 werden analog zu 38 mit MeJ/KOH zum Imidazoln-(2) 55 methyliert. Das sich bei der Aufarbeitung ölig abscheidende Imidazoln 55 bildet kein kristallines Hydrochlorid. Bisher ist es uns nicht gelungen, 55 analysenrein darzustellen. Ausb. 1.20g (33%)

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$): δ = 2.06 (s, 3H, C=C-CH₃); 3.15 (s, 3H, N-CH₃); 3.30 (s, 3H, N-CH₃); 7.20-7.80 (m, 5 arom. CH).

Derivat zur Struktursicherung von 11q:

1-Methyl-4-methoxy-3.4-diphenyl-imidazolidon-(2) (56)

1.34g (5 mMol) Imidazolidon 11q werden in 100 ml absol. Aceton gelöst und mit 1.12g (20 mMol) gepulvertem KOH versetzt. Bei leichtem Rückfluß werden 1.16g (7.5 mMol) MeJ - gelöst in 30 ml Aceton - zugetropft. Die Reaktionslösung wird eine halbe Stunde in der Siedehitze gehalten. Danach filtriert man die abgekühlte Lösung und engt das Filtrat bis fast zur Trockne ein. Durch Zugabe von Wasser fällt 56 aus.

Ausb. 1.10g (78%)

Schmp. 114-6°

NMR-Spektrum (in DMSO-d₆): s. Abb. 8.15

12. Literaturverzeichnis

- 1) E.LELLMANN,O.BONHOEFFER, Ber.dtsch.chem.Ges. 20,2118(1887)
- 2) R.ANSCHÜTZ,H.GELDERMANN, Liebigs Ann.Chem. 261,129(1891)
- 3) C.MASELLI, Gazz.chim.ital. 35,91(1905)
- 4) R.GOMPPER, Chem.Ber. 89,1748(1956)
- 5) IG Farben(Erf. R.ROBL,K.LOCKER), Dtsch.Reichs-Pat. 735478(1941/43),C 1943 II,2212
- 6) General Aniline and Film Corp.(Erf. D.E.SARGENT), Amer.Pat 2571706(1951), C.A. 46,370e(1952)
- 7) General Aniline and Film Corp.(Erf. M.M.HÖFLE,WM.W.WILLIAMS), Amer.Pat. 2602798(1952), C.A. 46,8867d(1952)
- 8) General Aniline and Film Corp.(Erf. WM.W.WILLIAMS,WM.H. LIBBY,H.B.FREYERMUTH), Amer.Pat. 2691653(1954), C.A. 49, 631g(1955)
- 9) General Anilin and Film Corp.(Erf.WM.W.WILLIAMS,H.B. FREYERMUTH), Amer.Pat. 2709702(1955), C.A. 49,15253h(1955)
- 10) General Anilin and Film Corp.(Erf.WM.H.LIBBY,H.B. FREYERMUTH), Amer.Pat. 2723197(1955), C.A. 50,3129g(1956)
- 11) W.D.CASH,M.WEINER, US.-Pat. 3721738(1973)
- 12) E.C.PESTERFIELD, US.-Pat. 3432520(1969)
- 13) E.C.PESTERFIELD, Ger.Offen. 1813181(1969)
- 14) K.J.DOEBEL,N.GRUENFELD, Ger.Offen. 1965320(1970)
- 15) E.C.PESTERFIELD jr., US.-Pat. 3629279(1971)
- 16) Chem.Werke ALBERT, Brit.-Pat. 876015(1960)
- 17) E.J.AYERS (Shell Oel Co.), US-Pat. 3244587(1966)
- 18) C.H.SCHAEFER,C.H.TIEMANN, J.econ.Entomol. 60,542(1967)
- 19) C.H.SCHAEFER (Shell Entw.Co), Life Sci. 6,2677(1967)
- 20) F.BOTTARI,E.NANNIPIERI,M.F.SAETTONE,M.F.SERAFINI, N.TELLINI, Farmaco Ed.Sci. 24, 39-42(1972)

- 21) F.BOTTARI, M.F.SAETTONI, M.F.SERAFINI, N.TELLINI,
Farmaco Ed.Sci. 24, 672 (1965)
- 22) M.F.SAETTONI, V.NUTI, A.DeSETTIMO, Gazz.chim.ital.
Gazz.chim.ital. 96, 1615 (1966)
- 23) R.REINER, C.H.EUGSTER, Helv.chim.Acta 50, 128 (1967)
- 24) H.GOETH, A.R.GAGNEUX, C.H.EUGSTER, H.SCHMID,
Helv.chim.Acta 50, 137 (1967)
- 25) H.D.BROWN, A.R.MATZUK, D.R.HOFF, L.A.SARETT,
J.Org.Chem. 27, 961 (1962)
- 26) J.C.SHEEHAN, E.S.GUZIEK, J.Amer.chem.Soc. 94, 6561 (1972)
- 27) H.McCOMBIE, J.W.PARKES, J.chem.Soc. (London) 101, 1991 (1912)
- 28) K.v.AUVERS, H.MAUSS, Biochem.Z. 192, 200 (1928)
- 29) D.L.PAIN, R.SLACK, J.chem.Soc. (London) 1951, 2529
- 30) H.McCOMBIE, H.A.SCARBOROUGH, J.chem.Soc. (London) 103, 56 (1913)
- 31) G.DeSTEVENS, J.Org.Chem. 23, 1572 (1958)
- 32) O.P.SHVAIKA, G.P.KLIMISHA, Ser.Khim. 32, 350 (1970)
- 33) M.F.SAETTONI, J.Org.Chem. 31, 3914 (1966)
- 34) A.R.GAGNEUX, R.GÖSCHKE, Tetrahedron Letters (London)
45, 5451 (1966)
- 35) H.D.BROWN, A.R.MATSUK, D.R.HOFF, L.H.SARETT,
J.Org.Chem. 27, 961 (1962)
- 36) T.MUKAIYAMA, T.KUMAMOTO, Bull.chem.Soc.Japan 39, 879 (1966)
- 37) F.CRAMEYER, W.KRUM, Chem.Ber. 86, 1586 (1953)
- 38) H.GREENBERG, T.vanES, O.G.BACKEBERG, J.Org.Chem. 32, 2964 (1967)
- 39) F.BOTTARI, E.NANNIPIERI, M.F.SAETTONI, M.F.SERAFINI,
J.Med.Chem. 15, 39 (1972)
- 40) E.MAUGHISI, G.CASCIO, Ger.Offen. 2351948 (1974)
- 41) K.SISIDO, K.HUKUOKA, M.TUDA, H.NOZAKI, J.Org.Chem.
27, 2663 (1962)
- 42) N.SACHAT, J.J.BAGNELL jr, J.Org.Chem. 28, 991 (1963)
- 43) P.J.STOFFEL, A.J.SPEZIALE, J.Org.Chem. 28, 2814 (1963)

- 44) M.D.CAMERON, US.-Pat. 2844590 (1958)
- 45) S.L.SHAPIRO, V.BANDURO, L.FREEDMAN,
J.ORG.Chem. 26, 3710 (1961)
- 46) N.R.EASTON, D.R.CASSADY, R.D.DILLARD,
J.Org.Chem. 27, 2927 (1962)
- 47) P.J.STOFFEL, W.D.DIXON, J.Org.Chem. 29, 978 (1964)
- 48) G.CUM, N.UCELLA, M.C.AVERSA, M.GATTUSO,
Atti Soc.Peloritana Sci.fisiche, mat.natur.
14, 425 (1968)
- 49) V.NUTI, M.F.SAETTONE, Tetrahedron 26, 3875 (1970)
- 50) R.HUISGEN, H.BLASCHKE, Chem.Ber. 98, 2985 (1965)
- 51) T.H.KOCH, R.M.RODEHORST, Tetrahedron Letters (London)
39, 4039 (1972)
- 52) I.RENVALL, Acta Acad.Abo.Math.Phys. 1970, 30
- 53) K.GEWALD, H.SCHÄFER, B.PLUMBOHN, J.prakt.Chem. 315, 44 (1973)
- 54) V.M.DZiomko, A.V.IVASHENKO, Zh.org.Khim 9, 2191 (1973)
- 55) V.M.DZiomko, A.V.IVASHENKO, USSR-Pat. 414262 (1974)
- 56) V.M.DZiomko, A.V.IVASHENKO, USSR-Pat. 427015 (1974)
- 57) B.KRIEG, H.-J.SCHUGK, unveröffentlicht
- 58) K.HOFMANN, The Chemistry of Heterocyclic Compounds,
Imidazole and its Derivates, Part I (1953)
- 59) W.MARCKWALD, A.ELLINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 2356 (1892)
- 60) P.FRITSCH, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 427 (1893)
- 61) R.DUSCHINSKY, L.A.DOLAN, J.Amer.chem.Soc. 68, 2350 (1946)
- 62) HOFFMANN 1a ROCHE (Erf.R.DUSCHINSKY),
Amer.-Pat. 2707186 (1955)
- 63) ROCHE PRODUCTS Ltd.Brit. 751557 (1956)
- 64) W.R.LUCKENBAUGH, US-Pat. 3133079 (1964)
- 65) G.STEFFAN, Chem.Ber. 101, 3688 (1968)
- 66) E.C.PESTERFIELD, Ger.Offen. 1813181 (1969)
- 67) A.LAWSON, J.chem.Soc (London) 1957, 1443

- 68) H. RUPE, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 582 (1894)
- 69) S. GABRIEL, T. S. POSNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 1037 (1894)
- 70) H. RUPE, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 204 (1895)
- 71) H. KÜNNE, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2036 (1895)
- 72) L. BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1523 (1897)
- 73) H. RYAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2129 (1898)
- 74) E. JÄNICKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1095 (1899)
- 75) E. KOLSHORN, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2474 (1904)
- 76) A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4669 (1907)
- 77) O. WIDMANN, E. WAHLBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2065 (1911)
- 78) E. OCHIAI, S. IKUMA, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1147 (1936)
- 79) E. OCHIAI, S. IKUMA, J. pharmac. Soc. Japan 56, 525 (1936)
- 80) R. DUSCHINSKY, L. A. DOLAN, L. A. RANDELL, G. LEHMANN,
J. Amer. chem. Soc. 69, 3150 (1947)
- 81) G. SWAIN, J. chem. Soc. (London) 1948, 1552
- 82) S. I. ZAV'YALOV, M. P. UNANYAN, G. U. KONDRAT'EVA, V. V. FILIPPO,
Ser. Khim. 8, 1792 (1967)
- 83) YU. S. TSIZIN, M. V. RUBTSOV, Biol. Aktiv. Soedin 1968, 314
- 84) N. A. RODIONOVA, S. I. ZAV'YALOV u. a., Ser. Khim. 3, 660 (1970)
- 85) D. DEITCHMAN, H. C. FERGUSON u. a., J. Med. Chem. 16, 901 (1973)
- 86) S. A. BRAZIER, H. McCOMBIE, J. chem. Soc. (London) 101, 2352 (1912)
- 87) A. MARSILI, M. F. SAETTONE, E. BUCCI, J. Org. Chem. 33, 2884 (1968)
- 88) YU. A. BASKAKOV, L. D. TOMINA, V. V. GOLOVKO,
USSR-Pat. 389096 (1973)
- 89) T. B. JOHNSON, S. E. HADLEY, J. Amer. chem. Soc. 39, 1715 (1917)
- 90) J. P. VILA, B. MASSÓ, Anales real soc. espan. fis y quim
48B, 155 (1952)
- 91) R. DUSCHINSKY, L. A. DOLAN, J. Amer. chem. Soc. 67, 2079 (1945)
- 92) R. PSCHORR, F. BRÜGGEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2740 (1902)
- 93) Y. YURA, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 10, 1087 (1962)

- 94) P.J.STOFFEL,A.J.SPEZIALE, J.Amer.chem.Soc. 84,501(1962)
- 95) P.J.STOFFEL,A.J.SPEZIALE, J.Org.Chem. 27,3079(1962)
- 96) P.J.STOFFEL,A.J.SPEZIALE, J.Org.Chem. 28,2917(1963)
- 97) Sankyo Co,Ltd.Japan 12938(1964)
- 98) E.C.PESTERFIELD jr. US-Pat. 3432520(1969)
- 99) E.C.PESTERFIELD jr, US-Pat. 3435051(1969)
- 100) F.ELOY,A.DERYCKERE, Chim.Ther. 8,437(1973)
- 101) G.E.HILBERT, J.Amer.chem.Soc. 54,3113(1932)
- 102) FENTON,WILKES, J.chem.Soc. (London) 95,1329(1909)
- 103) N.GRUENFELD,E.C.PESTERFIELD, Ger.Offen. 2009408(1970)
- 104) H.AHLBRECHT,H.HANISCH, Synthesis 1973,109
- 105) R.ANSCHÜTZ,H.GELDERMANN, Liebigs Ann.Chem. 261,129(1891)
- 106) H.BILTZ, Liebigs Ann.Chem. 339,257(1905)
- 107) H.BILTZ,C.STELLBAUM, Liebigs Ann.Chem. 339,264(1905)
- 108) R.ANSCHÜTZ,K.SCHWICKERATH, Liebigs Ann.Chem. 284,8(1894)
- 109) A.BASSE,H.KLINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 31,1217(1898)
- 110) H.BILTZ,P.HORRMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 40,4799(1907)
- 111) H.BILTZ,KOSEGARTEN, Liebigs Ann.Chem. 268,156,173,
219,220,228(1909)
- 112) CHATTAWAY,COULSON; J.chem.Soc. (London) 1928,1323
- 113) B.B.CORSON,E.FREEBORN, Org.Synth.Coll.Vol.II,231(1943)
- 114) J.FINKELSTEIN,S.M.LINDNER, J.Amer.chem.Soc. 71,1010(1949)
- 115) A.NOVELLI, An.Asoc.quim.argent. 40,112(1952)
- 116) R.GOMPPER,H.HERLINGER, Chem.Ber. 89,2825(1956)
- 117) R.GOMPPER,H.HERLINGER, Chem.Ber. 89,2816(1956)
- 118) D.BLUM, Chem.Ber. 90,9391(1957)
- 119) Kale&Co Akt.Ges. Ger.-Pat. 1060713(1959)
- 120) S.MORIGUCHI,S.OSE,H.TAKAMATSU,
J.pharmac.Soc.Japan 82,1226(1962)

- 121) H.GREENBERG,T.vanES,O.G.BACKEBERG,
J.Org.Chem. 31,3951(1966)
- 122) T.SASAKI,K.MINAMOTO, J.Org.Chem. 31,3917(1966)
- 123) R.ANSCHÜTZ,H.MÜLLER, Liebigs Ann.Chem. 284,33(1894)
- 124) H.BILTZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 41,167(1908)
- 125) K.RÜHLMANN,A.KOKKALI,H.BECKER,H.SEEFLUTH,FRIEDENBERGER,
J.prakt.Chem. 311,844(1969)
- 126) H.BEYER,H.SCHILLING, Z.Chem. 5,182(1965)
- 127) H.PETERSEN, Liebigs Ann.Chem. 726,89(1969)
- 128) H.BILTZ,H.BÜLOW, Liebigs Ann.Chem. 457,103(1927)
- 129) R.BEYTHIEN, Liebigs Ann.Chem. 389,214(1912)
- 130) T.B.JOHNSON,S.E.HADLEY, J.Amer.chem.Soc. 39,1919(1917)
- 131) H.KANO, Japan 4277(1954)
- 132) T.NISHIWAKI,T.SAITO,S.ONOMURA,K.KONDO,
J.chem.Soc. (London) 1971C,2644
- 133) K.J.DOEBEL,A.R.GAGNEUX, US-Pat. 3303199(1967)
- 134) H.LETTAU, Z.Chem. 12,462(1970)
- 135) E.C.PESTERFIELD, US-Pat. 3629279(1971)
- 136) M.TANAKA,M.OBATA,K.OTSUKA,S.KANO,T.KUMADA,
Ger.Offen. 2361145(1974)
- 137) J.P.CHUPP, J.Heterocycl.Chem. 8,557(1971)
- 138) J.P.CHUPP, US-Pat. 3723455(1973)
- 139) I.S.KASHPAROV,A.F.POZHARSKII,
Khim.Geterotsikl.Soedin 7,124(1971)
- 140) I.S.KASHPAROV,A.F.POZHARSKII, USSR-Pat. 287023(1970)
- 141) G.LOSSE,A.BARTH,R.SACHADUE, Chem.Ber. 94,467(1961)
- 142) E.JASSMANN,H.SCHULZ, Pharm. 18,461(1963)
- 143) H.BEYER,H.HETZHEIM, Chem.Ber. 97,1031(1964)
- 144) T.SASKI,K.MINAMOTO, J.Org.Chem. 31,3914(1966)
- 145) C.W.REES,A.A.SALE, Chem.Commun 1971,531

- 146) S.N.ÊGE, Chem. Commun 1967, 488
- 147) H.G.AURICH, Liebigs Ann.Chem. 732, 195 (1970)
- 148) H.G.AURICH, G.BLUME, Chem. Ber. 107, 13 (1974)
- 149) H.D.BECKER, J.Org.Chem. 35, 2099 (1970)
- 150) E.MÜLLER, V.NESPITAL, Chemiker-Ztg. 96, 529 (1972)
- 151) K.LEMPERT, J.NYITRAI, Tetrahedron Letters (London) 33, 2927 (1965)
- 152) S.I.BURMISTROV, YU.V.SUKHORUCHKIN, Zh.Org.Khim. 1, 185 (1965)
- 153) H.BEYER, Lehrbuch der Org. Chemie, 10.Auflage, 605 (1963)
- 154) M.F.SAETTONE, V.NUTI, J.pharmac.Sci. 57, 1798 (1968)
- 155) M.F.SAETTONE, A.MARSILI, Tetrahedron Letters (London) 48, 6009 (1966)
- 156) S.I.ZAV'YALOV, L.L.ZHELEZNAYA, A.B.POVLOVA, Ser.Khim. 6, 1416 (1973)
- 157) J.-P.BOURQUIN, O.SCHNIDER, A.GRÜSSNER, Helv.chim.Acta 28, 528 (1945)
- 158) R.DUSCHINSKY, L.A.DOLAN, J.Amer.chem.Soc. 70, 657 (1948)
- 159) I.ICHIRO, K.KAZUO, T.MUTSUO, M.MASUO J.pharmac.Soc.Japan 88, 422 (1968)
- 160) H.BILTZ, Liebigs Ann.Chem. 391, 169 (1912)
- 161) C.F.WINANS, H.ADKINS, J.Amer.chem.Soc. 55, 4167 (1933)
- 162) H.BILTZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 1754, 1761 (1908)
- 163) W.R.DUNNAVANT, J.Org.Chem. 21, 1513 (1956)
- 164) A.MARSILI, V.NUTI, M.F.SAETTONE, Tetrahedron (London) 25, 3267 (1969)
- 165) B.KRIEG, W.REIHN, unveröffentlicht
- 166) R.GOMPPER, F.ESENBERGER, Chem. Ber. 92, 1928 (1959)
- 167) ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Imidazoles and Condensed Imidazoles, Vol.V, 247 (1957)
- 168) R.GOMPPER, Chem. Ber. 90, 374 (1957)
- 169) G.STEFFAN, G.O.SCHENK, Chem. Ber. 100, 3961 (1967)

- 170) H.BEYER, Lehrbuch der Org.Chemie, 10.Auflage, 612 (1963)
- 171) HOUBEN WEYL, Band VIII, Sauerstoffverb. III, 138, 157 (1952)
- 172) H.A.STAAB, Liebigs Ann.Chem. 609, 75 (1957)
- 173) ULLMANN, Band 9, 4 (1957)
- 174) H.A.STAAB, W.BENZ, Liebigs Ann.Chem. 648, 72 (1961)
- 175) Chemistry of Carbon Compounds, IA, 714 (1951)
- 176) C.MANNICH, F.L.HAHN, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 1542 (1911)
- 177) M.M.BUU-HOI, NG.HOAÛ, P.JACQUIPNON, NG.H.KHÔI, M.M.DE LÉPINE, C.R. 230, 662 (1950)
- 178) S.GABRIEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 242 (1908)
- 179) P.W.NEBER, A.v.FRIEDOLSHEIM, Liebigs Ann.Chem. 449, 121 (1926)
- 180) B.KRIEG, persönliche Mitteilung
- 181) A.BISCHLER, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 2865 (1892)
- 182) R.A.HENRY, W.M.DEHN, J.Amer.chem.Soc. 71, 2297 (1949)
- 183) H.A.STAAB, W.ROHR, Chem.Ber. 95, 1298 (1962)
- 184) H.A.STAAB, Angew.Chem. 74, 407 (1962)
- 185) H.A.STAAB, Liebigs Ann.Chem. 609, 83 (1957)
- 186) P.KONIECZNY, Diplomarbeit
- 187) H.A.STAAB, Angew.Chem. 68, 754 (1956)
- 188) W.OTTING, H.A.STAAB, Liebigs Ann.Chem. 622, 23 (1959)
- 189) S.FUJITA, T.HIYAMA, H.NOZAKI, Tetrahedron Letters (London) 21, 1677 (1969)
- 190) S.FUJITA, T.HIYAMA, H.NOZAKI, Tetrahedron (London) 26, 4347 (1970)
- 191) S.GABRIEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 242 (1908)
- 192) C.MANNICH, G.HEILNER, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 365 (1922)
- 193) C.MANNICH, O.HIERONIMUS, Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 49 (1942)
- 194) T.S.STEVENS, B.A.HEMS, J.chem.Soc. (London) 1937, 856

- 195) Beilstein, Handbuch der Org.Chemie, 4. Auflage,
III-Ergänzungswerk, Band XIV, 123, 126
- 196) M.A. SPIELMANN, A.O. GEISZLER, W. J. CERSE,
J. Amer. chem. Soc. 70, 4189 (1948)
- 197) ORGANIKUM, 7. Auflage, 413 (1967)
- 198) D.H. WILLIAMS, Spektroskopische Methoden in der
org. Chemie, Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1968
- 199) R. MECKE jr., R. MECKE sen., Chem. Ber. 89, 343 (1956)
- 200) P. SOHAR, J. NYITRAI, K. ZAUER, K. LEMPERT,
Acta chim. (Budapest) 58, 31 (1968)
- 201) A.A. CARR, D.R. MEYER, Ger. Offen. 2030686 (1969)
- 202) K. HESS, CL. UIBRIG, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 1974 (1915)
- 203) M.R. PETERSON, G.H. WAHL, J. chem. Educ. 1972, 790
- 204) ALDRICHIMICA ACTA 4, 55 (1971)
- 205) L. POHL, Kontakte (Merck) 1972, 17
- 206) J.K.M. SANDERS, D.H. WILLIAMS, Nature 240, 385 (1972)
- 207) R. von AMMON, R.D. FISCHER, Angew. Chem. 84, 737 (1972)
- 208) D. BIKE, in "Advances in Heterocyclic Chemistry",
Vol. 1, Ed. A.R. KATRITZKY, N.Y. 1963, 167
- 209) B. STANOVNIK, M. TISCHER, A. VRBANIC, J. Org. Chem. 34, 996 (1969)
- 210) H. SINGH, S. SINGH, Tetrahedron Letters (London)
8, 585 (1970)
- 211) H. BEYER, Lehrbuch der Org.Chemie, 10. Auflage, 320, (1963)
- 212) D. BEKE, C. SZANTAY, Liebigs Ann. Chem. 640, 127 (1970)
- 213) R.A. AUERBACH, D.L. von MINDEN, C.A. KINGSBURY,
Org. Mass. Spectrom. 2, 907 (1969)
- 214) Q.N. PORTER, J. BALDES, Mass Spectrometry of Heterocyclic
Compounds, 514 (1971)
- 215) J.H. BOWIE, P.F. DONAGHUE, H.J. RODDA, B.K. SIMONS,
Tetrahedron (London) 24, 3965 (1968)

- 216) B.K.SIMONS, R.K.M.R.KALLURY, J.H.BOWIE,
Org.Mass.Spectrom. 2, 907 (1969)
- 217) S.KUSHNER, R.I.CASELL, J.MORTON, J.H.WILLIAMS,
J.Org.Chem. 16, 1283 (1951)
- 218) J.DERKOSCH, K.SCHLÖGL, H.WOIDICH, Mh.Chem. 88, 35 (1957)

Lebenslauf

Geburt 16.11.45 in Beuthen/OS

Schulzeit 1952-1958 Besuch der
Grundschulen in Köln und Berlin
1958-1960 Besuch der
Herder-Schule in Berlin-Charlottenburg
1960-1965 Besuch der
Wilhelm-Raabe-Schule in Bremerhaven
Reifeprüfung März 1965

Studium 1965-1971
Studium der Chemie an der Freien
Universität Berlin.
Nebenfach: Mineralogie
Vordiplom Februar 1969
Mündliche Diplomprüfung 1970
Diplomarbeit am Institut für
Organische Chemie unter Anleitung
von Prof. Dr. B. Krieg
"Versuche zur Synthese von
 α -Isocyanatoketonen"
Oktober 1971 Anfertigung der vor-
liegenden Dissertation

Seit November 1970
Assistententätigkeit am
Institut für Organische Chemie

